ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

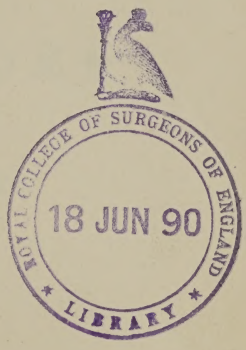
ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.



IV.

MIT EINER TAFEL IN FARBENDRUCK.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1890.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

DEM UM DAS PHARMAKOLOGISCHE INSTITUT ZU DORPAT
SO HOCHVERDIENTEN

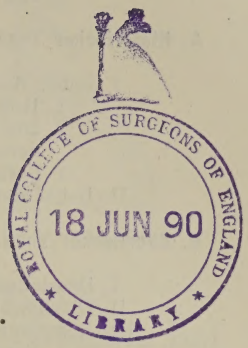
PROFESSOR EMERITUS

FRIEDRICH BIDDER

IN INNIGER VEREHRUNG GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.



Inhaltsverzeichniss.

Seite

I. Ueber die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung von Abraham Grünfeld 1

II. Ueber die Crotonolsäure Rudolf Buchheim's von Ernst v. Hirschheydt. Mit Zusätzen des Herausgebers.

Einleitung 5

A. Historisches über die Stammpflanze und ihre Bestandtheile 6

B. Chemischer Theil.

I. Theorien über den wirksamen Bestandtheil im Crotonöl bis Buchheim 10
II. Buchheim's Arbeiten 12
III. Senier's Theorie über die wirksamen Bestandtheile des Crotonöls 19
IV. Eigene Versuche 22
1. Ueber das Verhalten des Crotonöls zu Alkohol 22
2. Ueber die Darstellung der Crotonolsäure 30

C. Pharmakologischer Theil.

I. Bisher angestellte pharmakologische Versuche 33
II. Die Versuche der Pathologen über die Eiterung erregende Wirkung des Crotonöls 37
III. Toxikologische Casuistik 41
IV. Eigene pharmakologische Versuche 48
1. Versuche an Warmblütern mit Application per os 48
2. Intravasculäre Versuche an Warmblütern 54
a) Versuche mit Injection von neutralem Oel 54
b) Versuche mit Injection von käuflichem Crotonöl . . . 56
c) Versuche mit Injection von sogen. saurem Crotonöl . . 59
d) Versuche mit Injection von crotonolsauren Alkalien . . 60
3. Versuche an Warmblütern mit blossgelegtem Darm 69
4. Versuche mit Subcutanapplication 70
a) An Warmblütern 70
b) An Fröschen 71
5. Versuche über die Einwirkung auf den Blutdruck und das Herz 78

D. Therapeutisches 79

Seite

III. Ueber Condurangin von Georg Jukna.

A. Historischer Theil.

I. Ueber die Condurangorinde 81
1. Ihre Anwendung in der Therapie und ihre Wirkungsweise . 81
2. Die verschiedenen Arten der Condurangorinde, resp. der statt derselben in den Handel gebrachten Drogen 90
3. Bestandtheile der Condurangorinde 92
II. Ueber das Condurangin 94

B. Chemischer Theil.

I. Darstellung des Condurangins und Condurangoharzes 94
II. Chemische Eigenschaften 96
III. Reactionen 103
1. Reactionen des Glycosids und Harzglycosids in Substanz . 103
2. Reactionen der Glycosidlösung 104

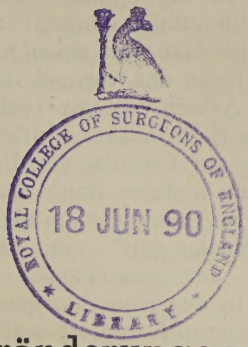
C. Pharmakologischer Theil.

I. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern 106
II. Allgemeinerscheinungen bei Fröschen 110
III. Wirkung auf den Circulationsapparat 111
1. Wirkung auf die Herzaction 111
a) Versuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate 112
b) Versuche mit directer Application der Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz 117
2. Wirkung auf den Blutdruck 119
3. Wirkung auf die Gefässe 122
IV. Wirkung auf das Blut 124
V. Wirkung auf das Nervensystem und den Muskelapparat 125
1. Auf das Centralnervensystem 125
2. Auf die peripheren motorischen Nerven und auf die willkürlichen Muskeln 128
VI. Wirkung auf den Darm 133

D. Sonstige Versuchsprotokolle.

I. Versuche an Warmblütern 135
II. Versuche an Fröschen 156

E. Therapeutisches 159



I.

Ueber die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung.

Vorläufige Mittheilung

von

A. Grünfeld aus Kischinew,
Assistenten des Instituts.

(Mit einer farbigen Tafel.)

Prof. v. Recklinghausen sagt in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung [1]) im Capitel über Gangrän, die durch hyaline Thrombose der Arteriolen und Capillaren hervorgerufen ist, Folgendes: „Dieselben hyalinen Thrombosen der Arterienästchen konnte ich bei beginnenden Nekrosen, welche an den Kämmen und Zungenspitzen der Hähne mittelst der Darreichung von Mutterkornpräparaten durch Herrn Kobert im pharmakologischen Institut zu Strassburg hervorgebracht worden waren, nachweisen. Innerhalb der dunkelblau gewordenen und oberflächlich eingetrockneten spitzigen Zacken des Hahnenkammes, deren Epithelüberzug sich fast in ganzer Länge spontan abgelöst hatte, enthielt die axial verlaufende Arterie ein ganz hyalines, nur von Vacuolen durchsetztes, lebhaft rosarothes Gerinnsel, welches an einzelnen Stellen das Lumen vollständig ausfüllte, meistens aber eine dünnere oder dickere Auflagerung auf der Arterienwandung bildete und oft nur noch einen ganz engen Kanal einschloss, sich indess überall von den anstossenden Säulen der gut erhaltenen Blutkörperchen scharf unterschied und abgrenzte. Die hyalinen Auflagerungen liessen sich wohl in die Arterienverästelungen, niemals aber in die strotzend mit rothen Blutkörperchen gefüllten Capillaren oder in die Venen hinein verfolgen. . . . Diese Befunde sprechen gewiss dafür, dass durch die Secalevergiftung in den Arteriolen der äussersten Theile des Hahnenkammes heftige und andauernde Contractionen eingetreten waren, und dass während der

[1]) Stuttgart, Enke, 1883, p. 349.

letzteren die hyaline Thrombose gebildet wurde, um ihrerseits dann die Blutzufuhr dauernd zu vermindern oder gänzlich abzuschneiden und die Gangrän einzuleiten."

Ende des vorigen Jahres, nachdem eine das Mutterkorn betreffende Arbeit von mir[1]) schon abgeschlossen war, erschien eine umfangreiche Schrift über Mutterkorn von Dr. Krysinski[2]). Diese Schrift wurde auf Veranlassung Prof. Kobert's in unserem Institute begonnen, aber an anderer Stelle beendigt.

Im letzten Capitel derselben, betitelt: „Eigene pathologische Untersuchungen", und zwar bei der Zusammenstellung und Besprechung der gewonnenen Resultate[3]), sagt Krysinski u. a.: „Sowohl in den Kämmen der 6 von mir vergifteten Thiere[4]), wie in den 22 anderen Kämmen, welche von Hähnen stammen, die Prof. Kobert in Strassburg mit Mutterkorn vergiftete, konnte ich weder Thrombose der Gefässe noch eine Degeneration des Gewebes auffinden, die im Sinne einer beginnenden Gangrän zu deuten wäre."

Diese zwei so einander widersprechende Resultate, zu denen v. Recklinghausen und Krysinski bei der mikroskopischen Untersuchung der Kämme von mit Mutterkorn vergifteten Hähnen kamen, veranlassten mich, eine mikroskopische Untersuchung der von mir aufgehobenen Hahnenkämme meiner Rückenmarksthiere anzustellen, über welche aus später zu erwähnendem Grunde jetzt nur eine vorläufige Mittheilung gemacht wird.

Die zur mikroskopischen Untersuchung verwandten Kämme stammen von 8 Hähnen, die mit sphacelinsäurehaltigem Mutterkorn oder daraus dargestellten Präparaten (Extractum sphacelinicum und Acidum sphacelinicum) chronisch[5]) vergiftet worden waren.

Aus den angestellten Versuchen konnte, ganz in Uebereinstimmung mit den Angaben Kobert's[6]) constatirt werden, dass die häufigste Erscheinung der chronischen Vergiftung der Hähne zuerst in Dunkelviolettwerden und dann Schwarzwerden des Kammes und auch der Bartlappen bestand. Dieses Bild verschwand anfangs sehr oft wieder; wenn die Darreichung des Giftes aber fortdauerte, so blieben die Kammspitzen schliesslich dauernd schwarz und trockneten ein. Dieser Vorgang der Eintrocknung trat ausser am Kamm und den Bartlappen, wie in mehreren Fällen zu sehen war, auch an der Zungenspitze auf. In einigen Fällen kam es sogar zur Abstossung von Stücken der Zunge. Diese Theile waren aber niemals schwarz gefärbt, sondern weisslich.

Die Kämme wurden in einzelne frontal geschnittene Stücke zerlegt und sofort in Alkohol gebracht. Schon makroskopisch zeigten dieselben noch im Alkohol an der äusseren Fläche wie auch an den

---

[1]) Ueber die Wirkung des Mutterkorns und deren Bestandtheile auf das Rückenmark der Thiere. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, red. von Westphal, Bd. **21**, 1889, Heft 2.

[2]) Pathologische und kritische Beiträge zur Mutterkornfrage. Jena, Fischer, 1888, p. 274, gr. 8°.

[3]) p. 248.

[4]) Diese Vergiftungen dauerten 9 Stunden bis 14 Tage.

[5]) Die Vergiftung dauerte 26 bis 116 Tage.

[6]) Ueber die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1884, p. 16.

Spitzen eine dunkelviolette bis schwarze Verfärbung. An den Spitzen nahm die schwarze Stelle 2—3 mm ein und fühlte sich steinhart an.

Diese Veränderungen an den Kämmen können nicht zufällige gewesen sein; sie können auch nicht etwa nur auf unbedeutende Störungen der Circulation bezogen werden, sondern sie müssen als echt gangränöse betrachtet werden, ganz wie Kobert dies schon 1884 für seine Hähne ausgesprochen hat. Bei dieser Uebereinstimmung des makroskopischen Befundes liess sich von der mikroskopischen Untersuchung der von v. Recklinghausen oben geschilderte Befund mit ziemlicher Sicherheit erwarten. Da ich jedoch in meiner oben citirten Arbeit mir nur die Aufgabe gestellt hatte, die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks der mit Mutterkorn vergifteten Thiere auszuführen, so ging ich damals auf eine nähere Betrachtung der schon makroskopisch so deutlich erschienenen Veränderungen der Kämme und mancher anderen Organe zunächst nicht ein, sondern bin erst jetzt im Begriffe dies nachzuholen.

Zur Einbettung der in Alkohol gehärteten Präparate bediente ich mich des Collodiums und Paraffins[1]). Aus den so eingebetteten Stücken wurden vermittelst des Mikrotoms Schnitte, die eine Dicke von 15—25 μ hatten, angefertigt.

Zur Färbung benutzte ich Böhmer'sches Hämatoxylin, Alaun-carmin und Pikrocarmin.

Zur Aufhellung wurde Ol. Origani Cretici gebraucht, worauf die Schnitte in Canadabalsam eingeschlossen wurden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sämmtliche Präparate fast ein und dieselbe Veränderung. Daher kann man die folgende Beschreibung auf alle Kämme beziehen. Ich bemerke dabei, dass ich in dieser vorläufigen Mittheilung auf andere Organe nicht eingehe und auch hinsichtlich der Kämme nur das Hauptsächlichste anführe, da ich meine Versuche an Thieren noch fortsetze. Das schliessliche Resultat wird in diesen Arbeiten dann seiner Zeit in extenso mitgetheilt werden.

Es soll hier einstweilen nur constatirt werden, dass sowohl im Gewebe als in den Gefässen, und zwar im Lumen sowie an den Wandungen derselben stark ausgesprochene Veränderungen wahrzunehmen sind.

Das Grundgewebe des Kammes sowohl als die Arteriolen und der Inhalt derselben zeigen eine deutlich ausgesprochene hyalin[2]) erscheinende Degeneration. Die Figuren 1 und 2 (Seibert'sches Mikroskop Obj. V, Ocular I, $^{305}/_{1}$) der beiliegenden Tafel sind nach einem meiner Präparate (Pikrocarminfärbung) vom Herrn Prof. W. Zopf in Halle gezeichnet. Das Präparat stammt von einem Hahn, der während 77 Tagen 50 g Extract. sphacelinicum „Kobert" und 4,15 g Acidum sphacelinicum „Gehe" bekommen hatte.

Die Gefässwandungen erscheinen verdickt und zeigen zwischen Intima und Adventitia einen hyalinen Glanz (Fig. 1 und 2 zwischen

---

[1]) Für die Paraffinmethode bitte ich Herrn Prof. v. Kennel meinen aufrichtigsten Dank entgegenzunehmen.

[2]) Das Wort „hyalin" ist hier im Sinne Recklinghausen's gemeint.

a und b), während vom normalen Bau der Wand nur noch eine Streifung in circulärer Richtung wahrzunehmen ist. Das Lumen der genannten Gefässe ist von einem nicht etwa agonischen Thrombus erfüllt, der in einem Gefässe der Intima ansitzt (Fig. 1), in einem anderen von derselben getrennt ist (Fig. 2 bei d).

Der Thrombus selbst besteht zum Theil aus gut erhaltenen Blutkörperchen (Fig. 1 und 2c); zum Theil aber zeigt er an verschiedenen Stellen sehr deutlich hyalin erscheinende Degeneration in verschiedenen Graden. Diese scheinbar oder wirklich hyalinen Massen liegen entweder am Rande des Thrombus, ganz nahe der Intima an, von derselben nur durch eine Reihe von Blutkörperchen getrennt (Fig. 1e und f, Fig. 2c), oder im Inneren des Thrombus (Fig. 2f) ohne Zusammenhang mit den hyalinen Massen in der Peripherie.

Es wird meine Aufgabe sein, alle Tinctionsmethoden und Hülfsmittel der Untersuchung anzuwenden, um festzustellen, ob obige Massen, selbst wenn man die Thiere bei noch scheinbar völliger Euphorie tödtet, schon in jeder Beziehung dem v. Recklinghausen'schen Hyalin entsprechen oder nicht. So viel aber kann ich schon jetzt sicher behaupten, dass die beschriebenen Präparate auf keinen Fall als normal zu bezeichnen sind. Dass Krysinski in den von Kobert erhaltenen Kämmen nichts Pathologisches fand, ist wohl dadurch zu erklären, dass die schon makroskopisch charakteristischen Stücke von v. Recklinghausen und Kobert schon in Strassburg herausgenommen worden waren.

Dass Krysinski auch in seinen eigenen Präparaten nichts Pathologisches fand, kann man dadurch erklären, dass die Vergiftung der Hähne, wie oben angegeben ist, eine zu acute war.

Vorliegende Untersuchung ist unter Leitung meines Chefs, Herrn Prof. Kobert, ausgeführt worden.

Meinen ganz besonderen Dank bitte ich Herrn Prof. W. Zopf in Halle für die Liebenswürdigkeit, die Zeichnungen ausgeführt zu haben, entgegennehmen zu wollen. Es kam mir nämlich darauf an, die Zeichnung durch einen des mikroskopischen Sehens und mikroskopischen Zeichnens möglichst kundigen, der pathologischen Anatomie und namentlich der Hyalinfrage aber unkundigen Forscher ausführen zu lassen. Nur so durfte ich erwarten, dass das Bild bei der Schwierigkeit der Darstellung des Hyalins sachgemäss und doch ohne Voreingenommenheit ausgeführt werden würde. Ich glaube, dass ich dies durch Benutzung des Herrn Prof. Zopf vollkommener erreicht habe, als ich selbst es gekonnt hätte.

II.

Ueber die Crotonolsäure R. Buchheim's.

Von

Ernst v. Hirschheydt aus Livland.

Mit Zusätzen des Herausgebers.

Nachstehendes ist die vermehrte und verbesserte zweite Auflage einer im November 1886 erschienenen Inaugural-Dissertation. Die Gründe, aus denen der Herausgeber sich veranlasst sieht, diese Schrift nach mehr als 3 Jahren in den Arbeiten des Instituts erscheinen zu lassen, sind folgende.

1. Die der jetzigen Publication zu Grunde liegenden massgebenden Versuche stammen zum Theil erst aus den letzten zwei Jahren.

2. Dadurch, dass auf Veranlassung des Herausgebers die Crotonolsäure neuerdings Handelsartikel geworden ist, hat die Hirschheydt'sche Arbeit ein erhöhtes Interesse bekommen und wurde mehrfach vom Auslande aus verlangt.

3. Die im vorigen Bändchen dieser Arbeiten mitgetheilten Versuche über Ricinolsäure (S. 56) und über das Crotonsamen-Ricin (S. 146) machten eine nochmalige Besprechung der Crotonölfrage sehr wünschenswerth.

4. Die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten über die eiterungserregende Wirkung des Crotonöls machten ein genaueres Eingehen gerade auf diesen Punkt zum Bedürfniss.

Somit kann die nachstehende Publication keineswegs als veraltet oder unzeitgemäss betrachtet werden. Sämmtliche Veränderungen derselben gegenüber der Dissertation stammen vom Herausgeber her, da Herr Dr. v. Hirschheydt schon längst eine ausgedehnte Praxis als Arzt sich in Riga sich begründet hat und zu der Umarbeitung weder Lust noch Zeit haben dürfte.

I. Historisches über die Stammpflanze und ihre Bestandtheile.

Die zu den Euphorbiaceae gehörige Gattung Croton, über deren Namen ich auf das in diesen Arbeiten Bd. **3**, S. 60 Gesagte verweise, umfasst etwa 8 genauer bekannte Species, von denen jedoch nur 2 für uns Interesse haben, nämlich Croton Tiglium L. s. Tiglium officinale Klotzsch und Croton Pavana Hamilton. Letztere, im nordwestlichen Bengalen und in Hinterindien heimische baumartige Pflanze stimmt in ihren pharmakologischen Eigenschaften so genau mit der erstgenannten überein, dass wir die in beiden enthaltenen wirksamen Principien wohl als identisch betrachten dürfen. Wir werden im Nachstehenden daher nur von der viel genauer untersuchten ersten Species reden. Die übrigen Species scheinen ganz andere active Substanzen zu enthalten und bedürfen noch sehr einer eingehenden Untersuchung.

Croton Tiglium[1]) ist ein kleiner, im südlichen Ostindien, Malabar, Cochinchina, den Molukken und Amboina einheimischer, aber auch in Ostindien, Ceylon, China, auf den Sundainseln, den Philippinen und Mauritius cultivirter Strauch. Die Frucht desselben ist eine 2 cm lange und 1,7 cm dicke Kapsel von elliptischer Form und blassbräunlicher, zerbrechlicher Schale. Die zu je 3 in der Frucht eingeschlossenen Samen sind als *Semen Crotonis* s. *Grana Tiglii* s. *Tiglia* s. *Tilli* s. *Cataputiae minores*, französisch als *Graines* ou *Semences de Tilly* ou *de Moluques, petits pignons d'Inde*, deutsch als *Granatill* oder *Purgirkörner* bezeichnet worden. Sie besitzen die Grösse und Gestalt der Ricinussamen, sehen aber viel weniger schön, nämlich schmutzig graubraun bis hellbraun aus.

Die Samenschale ist dünn, spröde und zerbrechlich; der von einer dünnhäutigen, geaderten inneren Samenhaut umschlossene derbe Same ist weisslich, im Alter bräunlich oder fast ganz geschwunden, im Querschnitt ölig-fettglänzend. In den Zellen des Endosperms und der Cotyledonen finden sich reichlich Aleuronkörner von der gleichen Gestalt wie bei Ricinus, mit deutlichem Globoid und Krystalloid. Die Schalen betragen nach Flückiger 31,6 % des Samens, der Kern 68,4 %.

Die Schale ist geruchlos, geschmacklos und ungiftig. Der Geschmack des Kerns ist anfangs milde, ölig, wird aber bald kratzend und sehr lange anhaltend brennend. Die späteren Wirkungen des Kernessens sind hochgradig giftige.

Auch das weisse Holz des Stammes, *Lignum Pavanae* seu *Panavae* seu *moluccanum*, schmeckt scharf brennend und wirkt giftig. Die ersten Nachrichten darüber gab 1561 Christoph d'Acosta; sie finden sich in den gesammelten Werken von Clusius[2]).

---

[1]) Die älteren Synonyma von Croton Tiglium siehe bei Gustavus Leopoldus Cruse, De olei Crotonis Tiglii oleo. Dissert. inaug. medica. Berolini 1825, p. 8.

[2]) Caroli Clusii, Atrebatis exoticorum libri decem. Ex officina Plantiniana Raphelengii 1605, p. 277.

Ebenso enthalten die Blätter und die Wurzel giftige, in der Heimath der Pflanze theilweise arzneilich verwendete Substanzen. Die Wurzel wurde 1632 in zwei Briefen von Artus Gisellius, welche Rumph uns aufbewahrt hat, sehr gepriesen und zu therapeutischen Zwecken aus Amboina nach Europa geschickt.

Arzneiliche Bedeutung in Europa haben von den Theilen der Pflanze nur die Samen erlangt, und auch diese sind heutzutage in Deutschland nur noch in der Veterinärpraxis im Gebrauch, da sie durch das in ihnen enthaltene Ricin in ganz uncontrollirbarer Weise giftig wirken. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Ausführungen von Stillmark[1]). Alle Wirkungen, die man haben will, kann man in bequemster Weise erzielen durch das aus den Samen durch Extraction oder Pressung gewinnbare fette Oel. Die Ausbeute beträgt 50—60 % der Samen. Seine Hauptwirkung ist eine stark drastische, und davon soll die ganze Pflanze den Namen Tiglium erhalten haben, denn ὁ τῖλος bedeutet „Diarrhöe". So unwahrscheinlich diese Ableitung auch ist, so wird sie doch von G. C. Wittstein[2]) und von Tschirch[3]) vertreten. Bernhard Langkavel in seiner „Botanik der späteren Griechen" (Berlin 1866) führt weder Croton noch einen mit τῖλος zusammenhängenden Pflanzennamen auf, sondern nur τίλις, womit aber Trigonella foenum graecum L. gemeint ist.

Die Geschichte der arzneilichen Verwendung von Croton Tiglium reicht mindestens ein Jahrtausend zurück. So sagt z. B. W. Dymock[4]): „Es scheint in Indien immer üblich gewesen zu sein, Crotonsamen arzneilich zu verwenden." Er nennt sie *Jamálgota, Jaypal, Nerválam.* Ainslie[5]) identificirt sie mit einem der Mittel des Serapion; Ibn Sina nennt sie *Dand, Hab-es-salátin, Hab-i-Khatai* (d. h. Samen aus Kathay). Unter dem Namen *Dand* oder *Dend* ist Croton Tiglium noch jetzt in Persien bekannt. Die Samen, welche bei den Arabern als *Habb esselatin* oder *Habb el muluk* noch jetzt ein sehr beliebtes Mittel sind, kamen nach F. L. Stumpf[6]) im 16. Jahrhundert aus Ostindien durch Vermittlung der Holländer nach Europa. Christoph d'Acosta[7]) beschrieb sie 1578 als *Pini nuclei moluccani,* sodann Rheede[8]), Simon Paullus[9]), Johann Ray[10]), Caspar Bauhin[11]), Paul Her-

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. **3,** p. 146.

[2]) Etymologisch-botanisches Handwörterbuch, II. Aufl., Erlangen 1856.

[3]) Realencyklopädie der Pharmacie, Bd. **3,** 1887, p. 320.

[4]) The vegetable Materia medica of Western India, II. edit., 1885, p. 684.

[5]) Materia medica of Hindostan and artisan's and agriculturist's nomenclature, being in the English, Tamool, Duckhanie, Hindostanie, Telingoo, Arabic, Persian, Sanscrit and latin languages. Madras 1813. II. edit. ibid. 1887.

[6]) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. **2,** 1855, p. 218.

[7]) Ich selbst habe nur die oben citirte Schrift gelesen, welche bei Clusius (1605) abgedruckt ist und wo der Autor Christophorus a Costa heisst. Die Notiz über die Samen befindet sich auf S. 292 und besagt, dass die Inder die Samen als Abführmittel bei Harnverhaltung und Ischias häufig gebrauchen. Das Holz hatte Costa, wie gesagt, schon 1561 kennen gelernt.

[8]) Hortus indicus Malabaricus. Amstelodami 1678, tom. **2,** p. 61, Fig. 33.

[9]) Quadripartitum botanicum, Argentorati 1667, p. 548: Est etiam quaedam Ricini indici seminis species, quam practici Grana Tilli (granadilla vero Monardi est flos passionalis seu Clematis trifolia flore roseo clavato Bauhini) appellant, cujus unum itemque alterum granum pulveratum hydropicis iidem exhibent.

[10]) Johannis Raii, Historia plantarum, Londini 1688, **1,** p. 167; **2,** p. 1803 et 1755; **3,** p. 112 et 666.

[11]) Pinax theatri botanici, Basileae 1671, p. 492: Pinus indica nucleo pur-

mann[1]) und Rumph[2]). Der Name *Cataputiae minores* findet sich zuerst bei Caspar Commelyn (1667—1731). Seit dieser Zeit ist auch der Name *Grana Tiglii* s. *Tilli* nachweisbar, der mithin mit dem klassischen Alterthum nichts zu thun haben kann.

Wer zuerst das Oel als solches angewandt und in den Handel gebracht hat, ist unbekannt, doch scheint der Gebrauch desselben ebenfalls aus Indien zu uns gekommen zu sein, denn dort waren die Wirkungen des Oeles längst vor der Einführung desselben in den Arzneischatz bekannt. Peter Borellus[3]) beschreibt das Oel im Jahre 1657 und rühmt die prompte Wirkung zweier Tropfen desselben, das von einigen sogar in der Art angewandt werde, dass sie nur durch Einreiben desselben in die Haut Abführwirkung erzielten. Weiterhin führt der schon genannte Paul Hermann im Jahre 1710 aus, dass die hauptsächlichsten Kräfte der Crotonsamen in den Cotyledonen und dem ausgepressten Oele zu suchen seien, von welchem ein Gran in Ricinusöl gegeben, für den stärksten Mann als Abführmittel ausreichend sei. In seinem Apparatus medicaminum vom Jahre 1787 vertheidigt Murray den Geoffroy gegenüber Lewis, der eine Drachme Crotonöl als Einzelgabe geben will, während ersterer einen Tropfen als Maximum proponirt[4]). Nach ihm enthalten alle Theile der Pflanze denselben purgirenden Stoff, das Holz, die Früchte, die Blätter, die Samen und ihre Schalen; Oel in die Nabelgegend gerieben wirke abführend; schon der Geruch des Crotonöls, resp. eines dasselbe enthaltenden Purgirapfels, *Pomum regium catharticum*, habe die gleiche Wirkung.

Die Poma cathartica wurden in der Weise bereitet, dass man eine genügende Menge Oel auf eine Citrone oder Pomeranze träufelte, oder diese Früchte in Crotonöl Wochen hindurch liegen liess. Nach Rumph verordneten indische Aerzte das aus den Samen gepresste Oel zu einem Tropfen in Canarienwein. Cohausen machte, wie im Apparatus medicaminum von Murray berichtet wird, mit Erfolg gekrönte Bandwurmkuren mit Crotonöl um die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Während so augenscheinlich der Gebrauch des Crotonöls im 17. und 18. Jahrhundert recht verbreitet war, gibt Murray zu Ende des 18. Jahrhunderts an, das Mittel sei in Vergessenheit gerathen. Englische Aerzte, unter denen ich den schon erwähnten W. Ainslie (1813) sowie Conwell (1819) nenne, lernten es dann von Neuem in Ostindien wieder kennen, und als Short dasselbe von Ostindien nach Europa brachte und sich den Alleinverkauf des Mittels durch ein Patent gesichert hatte, fand es von England aus in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts neue Verbreitung.

---

gante; Pinei nuclei Malucani Acostae et Monardi: Pinei nuclei cathartici Lugd.; Pinea purgativa Cast.; Pinei nuclei indici Fragoso. Ueber das Holz siehe ebenda p. 393.

[1]) Pauli Hermanni, Cynosura materiae medicae. Argentorati 1726, p. 239 et 338.

[2]) Rumphii, Herbarium Amboinense. Amstelodami 1750, tom. quartus, p. 98, tab. 42.

[3]) Histor. et observ. medico-physic. Paris 1657, cent. 4, observatio 1 (nach anderen Citaten observatio 19); mir nicht zugängig.

[4]) Murray, Apparatus medicaminum T. 4, 1787, p. 150.

Von der Literatur aus den 20—30er Jahren dieses Jahrhunderts kann ich hier nicht ausführlich reden; ich begnüge mich zu verweisen auf Henry Perry[1]), John Gordon Smith[2]), W. T. Iliff[3]), H. W. Carter[4]), John Frost[5]), A. Tavernier[6]), Leo Vita Finzi[7]), Jos. Schneider[8]), Francesco Tantini[9]), A. Buchner[10]), W. E. E. Conwell[11]), J. C. W. Wendt[12]), F. S. Zeitner[13]), K. Wenzel[14]), Mich. John Short[15]), der oben schon genannt wurde, auf Landsberg[16]), Joh. Jac. Georg Lund[17]), M. Joret[18]), Henricus Bamberger[19]), N. Albrecht[20]) und C. F. Albrecht[21]). Ein eingehenderes Studium dieser Schriften, die mir leider nicht zugängig waren, dürfte historisch nicht ohne Interesse sein; für die im Nachstehenden folgenden Untersuchungen können sie jedoch wohl übergangen werden.

---

[1]) London medical Repository T. **16,** 1821, p. 374 and 451.
[2]) Ibidem T. **17,** 1822, p. 8.
[3]) Ibidem T. **17,** 1822, p. 16.
[4]) Ibidem T. **17,** 1822, p. 89.
[5]) Ibidem T. **17,** 1822, p. 461.
[6]) Nouvelle Bibliothèque méd. T. **9,** p. 198.
[7]) Dissert. inaug. de medicis virtutibus, quibus gaudet Croton Tiglium ejusque praecipue oleum. Paduae 1823.
[8]) Ueber Systemsucht unter den Aerzten nebst einem Anhange über Arrowroot und über das Crotonöl. Fulda 1823.
[9]) Annali universali di Medicina, vol. **26,** 1823, p. 204.
[10]) Buchner's Repertorium der Pharmacie, Bd. **16,** 1823, p. 302.
[11]) Recherches sur les propriétés médicinales et l'emploi en médecine de l'huile de Croton Tiglium. Thèse de Paris 1824; cf. Froriep's Notizen 1824, Bd. **7,** p. 7.
[12]) Geschichtliche und chemische Beiträge zur Kunde von einzelnen Arzneimitteln aus dem Geschlecht der Euphorbien. Hufeland's Journal der pract. Heilkunde Bd. **60,** 1825, p. 3.
[13]) Dissertatio sistens analysin chemicam atque usum seminis Crotonis Tiglii. Kiliae 1827.
[14]) Die Heilkräfte des Wasserfenchelsamens und die wurmwidrigen Eigenschaften des Crotonöls. Erlangen 1828.
[15]) Practical remarks on the nature and effects of expressed oil of the Croton Tiglium, with cases illustrative of its efficacy in the cure of diseases. London 1830. Vgl. Behrend und Moldenhawer, Neueste medic.-chirurg. Journalistik des Auslandes 1830, Sept., p. 375.
[16]) Pharmacographia Euphorbiacearum. Dissert. inaug. Berolini 1831; vgl. Horn's Arch. für med. Erfahrungen. Berlin 1831, p. 565.
[17]) Dissertat. inaug. de oleo Crotonis. Halae 1831.
[18]) Recherches thérapeutiques sur l'emploi de l'huile de Croton Tiglium. Thèse de Paris 1833; vgl. Arch. gén. de Méd., II. sér., 1833, p. 524.
[19]) Dissert. inaug. de olei Crotonis externe adhibiti efficacia. Berolini 1833.
[20]) Inauguralabhandlung über die Anwendung des Crotonöls. Würzburg 1834.
[21]) Einige Beiträge zur genaueren Kenntniss der Anwendung des Crotonöls. Inaug.-Dissert. Leipzig 1834.

II. Chemischer Theil.

I. Theorien über den wirksamen Bestandtheil im Crotonöl bis Buchheim.

Die ursprüngliche Ansicht, der wirksame Bestandtheil des Crotonöls werde durch *eine flüchtige Säure* gebildet, stammt aus den ersten Decennien dieses Jahrhunderts. Pelletier[1]) und Caventou[2]) veröffentlichten nämlich im Jahre 1818 Untersuchungen über die sogen. Purgirnuss (Jatropha curcas). Nach Strumpf[3]) hatten sie dabei Crotonsamen in den Händen und beschrieben sie irrthümlicher Weise als Purgirnüsse. Die von ihnen gefundene flüchtige Säure nannten sie *Jatrophasäure.* Als bald darauf Buchner und Brandes[4]) Untersuchungen der Samen von Croton Tiglium anstellten und zu dem gleichen Resultate kamen wie Pelletier und Caventou, nämlich dass eine Säure, *Crotonsäure,* das Wirksame sei, war die Folge die Identitätserklärung der Jatrophasäure und der Crotonsäure, welch letzteren Namen Brandes bevorzugte, während Buchner den Namen Jatrophasäure beibehielt. Die Untersuchungen Pelletier's und Caventou's finden also ihre volle Bestätigung durch Buchner und Brandes; in beiden Fällen wurde bei der Analyse von den Crotonsamen ausgegangen. Pelletier, Caventou, Buchner und Brandes erklärten aber die Jatrophasäure s. Crotonsäure auch für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls. Mit dem, was wir jetzt Crotonsäure nennen, hat diese Säure, wie hier betont werden muss, nichts zu thun. Ueberhaupt war diese Säure jener vier Autoren kein chemisches Individuum.

Es ist interessant, wie schon den beiden ersten Forschern eine „Schwierigkeit" für die Durchführung ihrer Meinung sich geltend machte, die bei richtiger Deutung geeignet gewesen wäre, die wirksamen Bestandtheile des Oels in anderer Richtung zu suchen. Die Darstellung war nämlich folgende. Das Oel wird mit Magnesia und Wasser gekocht, wobei letzteres eine gelbe Farbe annimmt. Filtrirt zeigt das Wasser keinen charakteristischen Geruch; auf Zusatz einer Säure aber entwickelt sich derselbe. Daher nehmen in dieser wässerigen Lösung unsere Forscher die Magnesiumverbindung der Jatrophasäure an. Nach Zusatz einer Säure wurde der „riechende Dunst" in ein geeignetes Gefäss geleitet und condensirt; alle Eigenschaften dieses Destillats sprachen für die flüchtige Säure. Indessen blieb noch immer eine „Schwierigkeit" zu überwinden. Die destillirte Substanz besass nämlich weit weniger Schärfe und Geruch, als das Oel sie selbst nach der Behandlung mit Magnesia besitzt, obschon das Oel nachher Lackmus nicht mehr röthete. Um diesem mit Magnesia behandelten Oele Schärfe und Geruch ganz zu benehmen, war es

---

[1]) Nouv. Journ. de méd. T. **2,** 1818, p. 172; Journ. de Pharm. T. **4,** 1818, p. 289; Buchner's Repertorium für die Pharmacie Bd. **6,** p. 300.
[2]) Journ. de Pharmacie T. **11,** 1825, p. 10.
[3]) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II, 1855, p. 219.
[4]) Buchner's Repertorium für die Pharmacie Bd. **19,** 1824, p. 185.

nöthig, es mit Aetzkali unter Kochen in Seife zu verwandeln, woraus sich nach Meinung dieser Autoren schliessen lässt, dass die Magnesia zu schwach ist, um die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure gänzlich zu zersetzen. Die Magnesiaseife zeigte den Forschern die unverkennbaren Charaktere des Crotonöls, den Geruch und die Schärfe, während Lackmus davon nicht mehr geröthet wurde. Es war also „nicht die freie Säure, die den Geschmack der Seife bedingte, sondern die Magnesiaverbindung des Crotonöls selbst, während die Magnesiaverbindung der durch Destillation gewonnenen Jatrophasäure weder Geruch noch Geschmack besass.“ Es hätte gewiss nahe gelegen, auf Grund dieser Beobachtung die wirkende Substanz in einer anderen Richtung zu suchen; die Forscher aber fanden eine passende Erklärung: Die Magnesia sei zu schwach gewesen, die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure zu zersetzen.

Dass der Geruch des Crotonöls von flüchtigen Säuren herstammt, ist zweifellos; die Schärfe des Geschmacks dieser flüchtigen Säuren aber muss geleugnet werden. Buchheim[1]) meint, derselbe sei bei jenen Autoren nur dadurch entstanden, dass bei der Destillation ein geringer Theil des nicht flüchtigen scharfen Stoffes in die Vorlage hinübergerissen worden sei. Und in der That erscheint diese Annahme Buchheim's bei einer Betrachtung des Verfahrens von Buchner[2]) bei der Darstellung seiner Jatrophasäure sehr naheliegend. „Die abgeseihte braune Flüssigkeit (es handelte sich um 2 Unzen Grana Tiglii, die zermahlen und mit verdünnter Aetzkalilauge behandelt worden waren) wurde mit verdünnter Schwefelsäure in geringem Ueberschuss versetzt, der Destillation unterworfen. Es entwickeln sich sofort dicke Dämpfe. So wurde von dem Inhalt der Retorte etwa 1/3 übergezogen. Dieses Destillat war wasserklar und ungefärbt; es besass einen durchdringenden Geruch und röthete Lackmus. Es schwammen auf der Flüssigkeit einige Oeltropfen von demselben Geruch.“

Neben der flüchtigen Crotonsäure Pelletier's und Caventou's ist eine Zeit lang das von Brandes und Firnheber[3]) dargestellte *krystallinische Crotonin* für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls gehalten worden, bis Weppen[4]) dasselbe für nichts anderes als eine alkalisch reagirende Talgerdeseife erklärte. Schon Pereira[5]) soll die Existenz der flüchtigen Crotonsäure bezweifelt haben, und Dublan[5]) ermittelte erstens, dass die specifische Säure des Crotonöls eine fixe sei, die sich selbst bei 100° nicht verflüchtige: dass zweitens eine bei der Destillation allerdings frei werdende, Augen, Nase und Lippen heftig reizende Substanz, die selbst eine rosenartige Entzündung der Körperhaut bewirke, keine sauren Eigenschaften besitze; dass drittens das nach Entfernung einer reizenden Substanz

---

[1]) Buchheim, Ueber die scharfen Stoffe; Wagner's Archiv der Heilkunde, Jahrgang **14**, 1873, p. 8.

[2]) Buchner, Repertorium für die Pharmacie Bd. **19**, 1824, p. 187.

[3]) Archiv des Apotheker-Vereins 1823, Bd. **4**, p. 173.

[4]) Annalen der Chemie und Pharmacie 1849, Bd. **70**, p. 254.

[5]) Husemann, Handbuch der Toxikologie Bd. **1**, 1862, p. 442. Wo das Original steht, habe ich nicht ermitteln können.

zurückbleibende Oel immer noch charakteristisch rieche, die Haut heftig reize und sauer reagire.

Diese Entdeckung Dublan's ist trotz ihrer augenscheinlichen Wichtigkeit, wie es scheint, nicht weiter bekannt geworden, denn Buchheim erwähnt sie in seiner Arbeit, die er mit Krich zusammen 1857 ausführte und bald darauf in Virchow's Archiv veröffentlichte, gar nicht; ja selbst französische, sonst gut unterrichtete Autoren kennen sie nicht.

An den Namen R. Buchheim's knüpft sich ein besseres Verständniss der Wirkung des Crotonöls und die Kenntniss des die Wirkung bedingenden Bestandtheils desselben. In der im Jahre 1857 erschienenen Dissertation Krich's[2]) sind die ersten Resultate der in Gemeinschaft mit Buchheim angestellten Untersuchungen über das Croton-, Ricinus- und Euphorbienöl niedergelegt. Wir müssen auf diese Arbeit jetzt hier genauer eingehen.

2. Buchheim's Arbeiten.

Der Ausgangspunkt für die Untersuchungen Buchheim's und Krich's über das Crotonöl bildet die von Joh. Nimmo[3]) gefundene Thatsache, dass das Crotonöl durch Schütteln mit Weingeist seines kratzenden Geschmacks und seiner hautreizenden Wirkung beraubt werden könne. Der hierbei nicht entfernte Theil des Oels behält nur die purgirende Eigenschaft des Crotonöls. Der aus der Alkohollösung durch Verdunsten gewonnene Theil betrug bei Buchheim wenige Procente des in Anwendung gekommenen Oels, hatte den specifischen Geruch eingebüsst, schmeckte intensiv kratzend und brachte, auf die Haut gerieben, ein Exanthem hervor.

Dieser Theil zeigt ferner saure Reaction, während der zurückbleibende Antheil des Oels neutral reagirte. Der Weingeist, der mit dem Crotonöl geschüttelt worden war, zeigte bei der Destillation den Geruch des Crotonöls, besass aber nicht den kratzenden Geschmack desselben und hatte neutrale Reaction. Auf Grund dieses Befundes spricht sich Buchheim gegen die Existenz der obengenannten flüchtigen, scharf schmeckenden Säure Pelletier's und Caventou's aus. Aus dem Rückstande, der nach Verdunsten des Alkohols eine braune ölige Flüssigkeit bildete, liess sich auf keine Weise ein scharf schmeckendes Harz erhalten, dem Buchheim auf Grund der Untersuchung anderer „scharfen Stoffe“ in erster Linie den scharfen Geschmack des Crotonöls hätte zuschreiben mögen, vielmehr kommt er bei der Untersuchung dieses Theiles des Crotonöls zu dem Resultate, dass er „ausser einer geringen Menge indifferent schmeckenden Crotonöls aus der festen und flüssigen Säure desselben bestehe.“

---

[1]) Buchheim, Ueber die pharmakologische Gruppe des Crotonöls. Virchow's Archiv Bd. **12**, p. 1.

[2]) Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Latlyridis. Dissert. Dorpat 1857.

[3]) Journ. of sciences and arts 1822, Nr. 27, p. 62; London med. Reposit. T. **17**, 1822, p. 433 und T. **21**, 1824, p. 26. Nimmo hatte übrigens anfänglich gar keine echten Crotonsamen unter den Händen.

Ein weiteres Verständniss für die Wirkung des Crotonöls, und besonders des wirksamen Bestandtheils desselben erschloss sich Buchheim, als er mit Alkohol extrahirtes und dadurch von freien Säuren befreites Crotonöl, um die Glyceride desselben zu zerlegen und zu untersuchen, mit Kalilauge in der Hitze so lange digerirte, bis eine herausgenommene Probe sich in Wasser klar löste. Die klare Seifenlösung wurde mit Salzsäure versetzt und die abgeschiedene „Oelsäure" mit Wasser ausgewaschen. Hierbei zeigte sich nun, dass das durch Alkohol seines kratzenden Geschmacks beraubte Crotonöl ihn bei der Verseifung wiedergewonnen hatte. Aus der „rohen Oelsäure" [1]) gelang es Buchheim, durch folgendes Verfahren einige für die Crotonölwirkung nicht in Betracht kommende Bestandtheile abzutrennen. Er löste die „rohe Oelsäure" in verdünnter Kalilauge zu einer Seife und brachte darauf durch essigsaures Bleioxyd in der Kaliseifen-Lösung einen Niederschlag von Bleiseifen zu Stande. Diese Bleiverbindungen der Fettsäuren des Crotonöls zeigten ein verschiedenes Verhalten der Löslichkeit gegen Aether, mit dem sie so lange geschüttelt wurden, als sich noch etwas darin löste. Wir wollen die in Aether lösliche Portion der Bleiseife mit A und die darin unlösliche mit B bezeichnen. Der vom Aether nicht gelöste Theil, d. h. also Portion B, wurde darauf mit Aether und Salzsäure zum Zweck der Zerlegung der Seife geschüttelt, die Lösung filtrirt und ergab nach Abdestilliren des Aethers ein festes Fett ohne Geruch und Geschmack, das von Krich in der Menge von 3,9 g eingenommen, keine Erscheinungen machte. Buchheim meint, dass dieses feste Fett aus einem Gemenge von Stearinsäure und Palmitinsäure bestanden habe. Die ätherische Lösung der Portion A wurde zur Entfernung des Bleioxyds mit Salzsäure geschüttelt und der Aether verdunstet. Die zurückbleibende, braun gefärbte Säure, von unseren beiden Autoren Crotonolsäure genannt, besass einen ausserordentlich scharfen Geschmack, brachte in der Dosis von 0,046 g bei Buchheim Kratzen im Halse, Ekel, Borborygmen und nach 2 Stunden Stuhlausleerung hervor; bei Dr. Krich wirkte erst die doppelte Dosis abführend.

Aus der auf die vorbeschriebene Weise gereinigten Crotonolsäure wurden von Buchheim die Magnesium-, Natrium- und Baryum-Verbindungen dargestellt. Die Natriumverbindung brachte in der Menge von 0,03 g ein lebhaftes Gefühl von Kratzen im Schlunde, Ekel, Borborygmen, aber keine Stuhlentleerung hervor. Diese erfolgte erst nach der doppelten Dosis. Bei Krich blieb sie auch hier aus; doch traten die übrigen Symptome sehr lebhaft auf.

Um das Magnesiumsalz der Crotonolsäure darzustellen, wurde das crotonolsaure Natrium in Wasser gelöst und mit schwefelsaurer Magnesia versetzt, wobei durch doppelte Zersetzung schwefelsaures Natron, welches in Lösung blieb, und crotonolsaure Magnesia, die ausfiel, entstand. In Wasser löste sich diese Seife selbst beim Kochen gar nicht, sehr leicht dagegen in Alkohol. 0,02 g derselben in Pillenform eingenommen, riefen ziemlich starken Ekel, aber keine Stuhl-

[1]) Unter „roher Oelsäure" versteht Buchheim hier das rohe Säuregemisch, welches er aus der Seife mittelst Mineralsäure abschied, und nicht etwa speciell unsere jetzige Oelsäure.

entleerung hervor, der doppelten Dosis aber folgten nach 4 Stunden 3 flüssige Stühle. Bei der Destillation verhielt sich die Crotonolsäure ebenso wie die Ricinusölsäure. Es blieb auch hier ein geringer theerartiger Rückstand, während das Destillat so grosse Aehnlichkeit mit dem der Ricinusölsäure zeigte, dass es kaum davon unterschieden werden konnte. Eine flüchtige Säure von scharfem Geruch und Geschmack, wie Pelletier und Caventou sie gefunden haben wollten, konnte Buchheim auch hier nicht nachweisen, hingegen nahm Krich 3,2 g des Destillates ein, ohne dass dadurch besondere Erscheinungen hervorgerufen werden konnten.

Weiter führt Buchheim das übereinstimmende Verhalten der Amide der beiden Säuren und endlich der Aethylverbindungen der zwei in Arbeit gezogenen Oele, des Ricinus- und Crotonöls, an. In dem gleichen Verhalten bei der Destillation, sowie in der negativen Wirkung der Amide, der Aethylverbindungen und der Elaidinderivate der Ricinol- und Crotonolsäure findet Buchheim den Beweis der Gleichartigkeit der Wirkung der beiden den Euphorbiaceen entstammenden Mittel, des Ricinus- und Crotonöls, scharf geführt, während er die Wirkung des Euphorbiaöls auf andere Verhältnisse zurückführt.

Aus der Thatsache, dass die bisher untersuchten nicht flüchtigen freien Fettsäuren sich gegen den Organismus ähnlich verhalten wie die indifferenten Neutralfette, und daraus, dass der scharfe Geschmack und mit ihm die Wirksamkeit der Crotonolsäure bei der Darstellung der Aethylverbindung aufgehoben wurde, ohne dass sich daraus die Säure in ihrer Wirksamkeit wieder herstellen liess, schliesst Buchheim in dieser Arbeit nicht, dass die Wirkung des Crotonöls auf dem Freiwerden der Crotonolsäure beruhe, sondern er zieht für die Erklärung der Wirkung zwei Hypothesen heran. Nach der ersten beruht die Wirksamkeit auf denselben Nebenproducten, welche bei der Trennung des „Lipyloxyds“ von der Oelsäure mittelst der Kalis gebildet werden; nach der zweiten sind die Zersetzungsproducte von gewissen, uns unbekannten Körpern, die schon dem indifferenten Oele beigemengt waren und die bis jetzt noch nicht von ihm getrennt werden konnten, das Wirksame. Buchheim neigt sich der letzteren Auffassung zu, wofür ihm der Umstand zu sprechen scheint, dass, falls bei der Trennung der Oelsäure vom „Lipyloxyd“ der wirksame Stoff gebildet würde, dies auch bei der Trennung vom Aethyloxyd der Fall sein müsste. Lipyloxyd ist unser jetziges Glycerin.

Diese Ansicht Buchheim's war jedoch nicht von langem Bestande. Als wenige Jahre nach dem Erscheinen der Buchheim'schen Arbeit Schlippe, ohne von jener Kenntniss zu haben, eine neue Untersuchung des Crotonöls veröffentlicht hatte und die Resultate derselben eine ziemlich grosse Verbreitung gefunden hatten, nahm Buchheim seine Arbeiten wieder auf und kam, indem er die Ansichten Schlippe's widerlegte, auch zugleich zu Schlüssen, die von den früheren über den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls wesentlich abweichen.

In seiner Arbeit ging Schlippe[1]) wie Buchheim und Krich

[1]) Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. **105**, p. 1.

ihrer Zeit von der bekannten Thatsache aus, dass das Crotonöl sich durch Alkohol in einen scharfen und einen nicht schmeckenden Theil theilen lässt. Er erhielt hierbei dasselbe Resultat wie die eben erwähnten Forscher, obgleich er eine complicirtere Methode der Abtrennung des kratzenden Bestandtheils wählte. Er erhielt denselben in Gestalt einer weingelben, öligen, nicht flüchtigen Flüssigkeit von der Consistenz eines dicken Terpentins und schwachem, eigenthümlichem Geruch, welche auf der Haut lebhafte Entzündung hervorrief und den kratzenden Geschmack des Crotonöls in hohem Grade besass. Schlippe nannte diese Substanz Crotonol und erklärte sie für einen mehratomigen Alkohol. Durch Kochen mit Kali- und Natronlauge wird nach ihm das Crotonol in einen braunen, harzigen Stoff umgewandelt, der ohne Wirkung auf die Haut ist. Ebenso wird das Crotonol durch Kochen mit Wasser oder mit ganz verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Dabei bildet sich nach Schlippe ein flüchtiges Product, das er seines Geruches wegen Moderöl nennt; doch konnte er keine nähere Angabe darüber machen, weil ihm zu wenig Material zu Gebote stand. Als Schlippe, welcher einem Kaninchen von dem nach Entfernung des Crotonols zurückbleidenden neutralen Oele etwas eingab, keine abführende Wirkung eintreten sah und auch das Crotonol sie nicht zeigte, schloss er daraus, dass durch den Process der Abscheidung des Crotonols das Crotonöl eine Zersetzung erfahren hätte, dass das Crotonol an sich nur eine hautreizende Wirkung habe, und dass der purgirende Bestandtheil vernichtet worden sei.

Diese allerdings wenig genug gestützte Anschauung Schlippe's wurde für Buchheim der Grund, seine Arbeiten wieder aufzunehmen. Die von Schlippe gefundene Thatsache der Zersetzlichkeit seines Crotonols bei der Anwendung von Kali- und Natronlauge, sowie bei der Anwendung von Säuren führten Buchheim aber zu dem weiteren Schlusse, dass die specifischen Wirkungen des Ricinus- und Crotonöls nicht auf Beimengung von Zersetzungsproducten beruhten (die zwar schon den indifferenten Oelen beigemengt wären, aber erst bei der Trennung der Säuren vom Glycerin in Action träten), sondern dass die specifischen Säuren selbst der wirkende Bestandtheil seien. Der Grund, welcher ihn gehindert hatte, schon früher dieser Meinung Ausdruck zu geben, existirte nun nicht mehr; es erklärte sich die von ihm beobachtete Unwirksamkeit der aus ihren Alkali- und Aetherverbindungen ausgeschiedenen Oelsäuren durch Anwendung theils concentrirter Kalilauge, theils gasförmiger Salzsäure, durch welche die wirksame Säure, die er auch jetzt Crotonolsäure nennt, zersetzt worden sei.

Diese von Buchheim[1]) infolge der Arbeit Schlippe's angestellten Untersuchungen waren sehr sorgfältig und verdienen hier eingehend besprochen zu werden.

500 g eines von E. Merck in Darmstadt bezogenen Crotonöls wurden mit 75%igem Weingeist geschüttelt und mit so viel weingeistiger Ammoniaklösung versetzt, dass das Gemisch nur noch schwach sauer reagirte. Nach 24stündigem Stehen hatte die Flüssigkeit zwei klare Schichten gebildet, deren obere mittelst

[1]) Ueber die scharfen Stoffe. Wagner's Archiv der Heilkunde, Bd. **14**, 1873, p. 4.

Hebers abgezogen wurde. Die untere ölige Flüssigkeit wird wieder mit 75%igem Alkohol und weingeistiger Ammoniaklösung bis zur neutralen Reaction versetzt und nach Bildung der beiden klaren Schichten die obere wieder entfernt. Dieses Ausziehen mit Weingeist wurde so lange fortgesetzt, als letzterer den kratzenden Geschmack des Crotonöls noch annahm. Die vermengten und filtrirten Auszüge wurden mit etwas Wasser und dann so lange mit Chlorbaryumlösung versetzt, als sich noch ein Niederschlag bildete.

Die von dem Niederschlage abfiltrirte, fast farblose Flüssigkeit enthielt ausser überschüssigem Chlorbaryum und Salmiak noch Glycerin und die Ammoniaksalze der flüchtigen Säuren des Crotonöls. Obgleich jene Säuren nur auf dem Geruch des Crotonöls, nicht aber auf die Wirksamkeit desselben Einfluss haben, sei es gestattet, dieselben hier vorübergehend zu berühren, zumal sie in letzter Zeit durch die Arbeit von Berendes und Schmidt von rein chemischem Standpunkte aus Bearbeitung gefunden haben. — Die Crotonsäure Schlippe's, welche auf keinen Fall mit der Crotonolsäure Buchheim's verwechselt werden darf, wird von Geuther und Fröhlich[1]) für ein Gemenge von Essigsäure, Buttersäure und Baldriansäure erklärt, und eine der Angelicasäure metamere, nicht, wie Schlippe annahm, mit ihr identische Säure, erhielt von Geuther den Namen Tiglinsäure: sie zeigt einen von dem der Angelicasäure abweichenden Schmelzpunkt und wird von den beiden Forschern für möglicherweise mit der Methylcrotonsäure identisch erklärt. Buchheim bestätigt diese Angaben Geuther's und Fröhlich's. Schmidt und Berendes[2]) verfolgen den Zweck, zu eruiren, ob in der That im Crotonöl eine mit der Methylcrotonsäure identische oder isomere Säure vorhanden sei, und wollen weiterhin die flüchtigen Säuren des Crotonöls durch ihr Verhalten gegen Agentien etc. näher kennzeichnen. Sie unterwarfen die flüchtigen Fettsäuren einer fractionirten Destillation, wobei sie weniger Tiglinsäure erhielten als Geuther und Fröhlich, während bei niedrigerer Temperatur siedende Antheile in grösserer Menge erhalten wurden. So meinen sie denn, die Gesammtmenge der flüchtigen Säuren des Crotonöls sei eine nahezu constante; nicht constant hingegen sei das Verhältniss der einzelnen im Crotonöl enthaltenen flüchtigen Säuren zu einander. Indem sie die niedriger siedenden Antheile der Säuren gleichfalls und endlich die über 200° siedenden durch fractionirte Destillation erhielten, kommen sie hinsichtlich des Crotonöls zu folgenden Schlüssen: Vorhanden sind als Glyceride oder frei 1. Isobuttersäure gegenüber der von Geuther und Fröhlich angenommenen Buttersäure; 2. eine Valeriansäure (und zwar Isobutylameisensäure); 3. wird die schon von Geuther und Fröhlich angenommene Identität der Tiglinsäure mit der Methylcrotonsäure durch vielfache Untersuchungen und gleiches Verhalten gegenüber schmelzendem Kalihydrat, Jodwasserstoffsäure und gegen Brom erwiesen.

Flüchtige, über 200° siedende Säuren waren im Vergleich mit den bei niedrigerer Temperatur sich verflüchtigenden spärlich vorhanden. In 3 Fractionen erhalten, wurden nur die Antheile der ersten und zweiten untersucht. Die erste Fraction, der Menge nach die grösste, lieferte einen bei 208° übergehenden Antheil von der Formel $C_6H_{12}O_2$, also eine der Acrylsäurereihe angehörende Säure. Die zweite Fraction lieferte bei der Analyse Zahlen, welche auf eine der Oelsäurereihe angehörende Säure hinwies. Die dritte Fraction wurde nicht untersucht. Die Verfasser führen als Haupterfolg ihrer Arbeit an, erwiesen zu haben, dass die flüchtigen Säuren des Crotonöls nicht Glieder der Fettsäurereihe, sondern der Oelsäurereihe sind; kommt doch die Oelsäure, wie Schlippe erwiesen, in bedeutender Menge im Crotonöl vor.

Nach dieser der Vollständigkeit wegen nöthigen Abschweifung kehren wir zu der Beschreibung der Buchheim'schen Untersuchungen zurück. Der oben erhaltene Baryumniederschlag wurde bei mässiger Wärme getrocknet und darauf mit Aether geschüttelt. Nach 24stündigem Stehen wurde der in Aether gelöste Antheil mittelst Hebers abgehoben, neuer Aether hinzugesetzt und dies Verfahren fortgesetzt, so lange sich noch etwas im Aether löste. Der im Aether nicht lösliche Rückstand wurde mit Salzsäure und Aether geschüttelt; nach dem Abdestilliren des Aethers blieben die festen Fettsäuren des Crotonöls zurück. Nach Schlippe bestehen dieselben aus Stearinsäure, Palmitinsäure, Myri-

[1]) Zeitschrift für Chemie Bd. **6**, 1870, p. 26 und 549.
[2]) Liebig's Annalen der Chemie Bd. **191**, 1878, p. 94.

stinsäure und Laurinsäure. Diese Säuren wurden von Buchheim nicht weiter untersucht, da sie für die Wirkung des Crotonöls keinerlei Bedeutung haben.

Der in Aether gelöste Antheil des Niederschlages wurde mit einer Mischung von 1 Theil gewöhnlicher Salzsäure und 2 Theilen Wasser geschüttelt (um nicht etwa durch concentrirte Salzsäure die Crotonolsäure zu zersetzen), der abgegossene Aether noch mehrmals mit neuen Portionen verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser zusammengebracht. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb eine ölige Flüssigkeit zurück, die bei gelinder Wärme digerirt wurde, um den anhaftenden Aether nach Möglichkeit zu vertreiben. Nachdem die ölige Flüssigkeit mit weingeistiger Ammoniaklösung versetzt und mit Weingeist verdünnt worden war, wurde sie einer fractionirten Fällung durch concentrirte Chlorbaryumlösung unterworfen. Von den fünf auf diese Weise erhaltenen Niederschlägen wurde der letzte aufgehoben, die übrigen vier in Aether gelöst, durch verdünnte Salzsäure zersetzt und nach Abdestilliren des Aethers wiederum einer fractionirten Fällung mit concentrirter Chlorbaryumlösung unterworfen; der zuletzt erhaltene Niederschlag wurde auch hier aufgehoben. Dies Verfahren wurde noch dreimal wiederholt. Die bei der letzten fractionirten Fällung erhaltenen Niederschläge wurden getrocknet und jeder für sich wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Nach dem Erkalten des alkoholischen Auszugs des ersten Niederschlags schied sich ein krystallinischer Bodensatz ab, der unter dem Mikroskop feine Krystalle erkennen liess. Getrocknet, geglüht und als schwefelsaurer Baryt bestimmt, ergab derselbe 21,543 % BaO. Der oleïnsaure Baryt verlangt 21,90 %. Der vom Weingeist nicht gelöste Theil des ersten Niederschlags wurde in Aether gelöst, filtrirt und nach dem Verdunsten des Aethers in gleicher Weise verascht. Derselbe ergab I. 21,041 %, II. 20,960 % BaO, stand also dem auskrystallisirten Theil in seiner Zusammensetzung sehr nahe. Buchheim meint, dass der gesammte erste Niederschlag aus nahezu reinem oleïnsauren Baryum bestand.

Nach dem Auskochen des zweiten Niederschlags mit Weingeist schied sich ebenfalls ein, unter dem Mikroskop betrachtet, krystallinischer Bodensatz ab, der denselben Procentgehalt an BaO lieferte, wie beim ersten Niederschlag, während der in Weingeist nicht gelöste Theil, wie oben behandelt, I. 20,157 %, II. 20,106 % BaO ergab.

Auch aus dem dritten Niederschlag wurde nach Auskochen mit Weingeist ein weisser krystallinischer Bodensatz erhalten. Derselbe ergab I. 21,643 %, II. 21,573 % BaO; der vom Weingeist nicht gelöste Theil ergab I. 18,896 %, II. 18,898 % BaO.

Der vierte Niederschlag lieferte, in der obigen Weise behandelt, ebenfalls Krystalle. Dieselben enthielten I. 20,665 %, II. 20,600 % BaO, der Rückstand dagegen I. 18,980 %, II. 18,976 % BaO.

Die Differenz des Procentgehaltes an BaO zwischen den aus der Alkohollösung sich abscheidenden Krystallen und dem in Alkohol nicht löslichen Rückstande giebt Buchheim Veranlassung, namentlich in den beiden letzten Niederschlägen ein Gemenge zweier öligen Säuren anzunehmen, von dem die eine Oleïnsäure ist, während die andere, der Chemie bisher unbekannte, ein höheres Moleculargewicht

besitzt als diese und deshalb niedrigere Procentzahlen für den Baryt ergiebt.

Wie erwähnt, wurden bei den obigen fractionirten Fällungen die jedesmal zuletzt erhaltenen Niederschläge bei Seite gelegt. Da die zuerst erhaltenen Niederschläge vorzugsweise aus oleïnsaurem Baryum bestanden, so musste in den letzten Niederschlägen eine grössere Menge der zweiten Säure enthalten sein. Dieselben wurden in Aether gelöst und die daraus abgeschiedenen Säuren in zwei Portionen durch Chlorbaryum ausgefällt. Beide Niederschläge des Baryt wurden zur Entfernung von eventuell darin noch befindlichem ölsaurem Baryum mit Alkohol ausgekocht, wobei der ölsaure Baryt hätte in Lösung gehen müssen. Der Alkohol schied jedoch nach dem Abfiltriren und Erkalten des Filtrats kein oleïnsaures Baryum in Krystallen aus. Der erste Niederschlag ergab, nachdem er in Aether gelöst worden war, I. 17,791 %, II. 19,811 % BaO. Die ätherische Lösung des zweiten Niederschlags „filtrirte leider nicht ganz klar und gab deshalb etwas höhere Procentzahlen", nämlich I. 18,890 %, II. 18,893 % BaO. Jeder der beiden Niederschläge wurde nun für sich in Aether gelöst und die freie Säure dargestellt. Beide Portionen zeigten in hohem Grade sowohl die hautentzündende als auch die abführende Wirkung des Crotonöls; die aus den erwähnten Baryumniederschlägen abgeschiedene Säure ist demnach nach Buchheim der wirksame Bestandtheil des Crotonöls. Dieser Säure giebt er den Namen Crotonolsäure.

Wenn obige Darstellung für chemische Leser manches Unklare hat, so bitte ich dies nicht auf mein Referat, sondern auf das Original zu beziehen, dem ich an allen zweifelhaften Stellen wörtlich gefolgt bin.

In die chemische Literatur sind die Angaben Buchheim's, wie es scheint, nicht übergegangen, so dass z. B. die doch recht ausführliche Realencyklopädie der Pharmacie von Geissler und Moeller darüber auch nicht ein Wort verliert. Auch keine der chemischen Fabriken hat sich je mit der Darstellung der Crotonolsäure beschäftigt. Das war Grund genug für mich, das Versäumte nachzuholen.

Buchheim hat noch weitere Versuche gemacht, welche zum Zweck hatten, über die chemische Zusammensetzung der Crotonolsäure Licht zu schaffen. Indem ich betreffs derselben auf Wagner's Archiv der Heilkunde, Bd. **14**, p. 16—20, verweise, möchte ich nur die Schlüsse anführen, zu welchen Buchheim sich berechtigt glaubt: „Die Versuche beweisen, dass die Crotonolsäure mit der Ricinolsäure in nahem Zusammenhange steht. Beide geben bei trockener Destillation der neutralen Natriumsalze Oenanthol und beim Kochen Oenanthylsäure. Beim Erhitzen mit Kalihydrat spaltet sich die Ricinolsäure in Oenanthol und Sebacylsäure, die Crotonolsäure in Oenanthylsäure und Crotonylsäure, welch letztere wahrscheinlich mit der Korksäure identisch ist. Ricinol- und Crotonolsäure werden sowohl durch Säuren als auch durch Alkalien verändert, die Ricinolsäure allerdings sehr schwierig, die Crotonolsäure dagegen sehr leicht, so dass sie schon bei ganz geringem Ueberschuss an Alkali und bei sehr gelinder Wärme sich dunkel färbt. Es ist wahrscheinlich, dass die Ricinolsäure und die Crotonolsäure in

dieselbe chemische Gruppe gehören. Die Glyceride dieser beiden Säuren können nicht als Nahrungsmittel benutzt werden, denn durch gewisse, noch nicht bekannte abweichende Structurverhältnisse erlangen dieselben Affinitäten, welche den Gliedern der anderen Fettreihen fehlen und durch welche sie auf gewisse Körperbestandtheile einwirken können.

3. Senier's Theorie über die wirksamen Bestandtheile des Crotonöls.

Auf Grund von im Jahre 1878 angestellten Untersuchungen über das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol[1]), die zu dem Schlusse führten, jedes Crotonöl enthalte einen in Alkohol löslichen und einen darin unlöslichen Theil, stellte der Engländer Senier im Jahre 1883 eine Theorie[2]) über die wirksamen Principe des Crotonöls auf, die sich zu den im Vorstehenden ausgeführten Anschauungen in einen scharfen Gegensatz stellt. Buchheim's Arbeiten scheinen unserem Autor gänzlich unbekannt geblieben zu sein, oder er übergeht sie mit absichtlichem Stillschweigen.

Es war Senier aufgefallen, dass der in Alkohol unlösliche Oelrest, auf die Haut gestrichen, keine entzündende Wirkung hatte, während der nach Verdunsten des Alkohols erhaltene gelöste Antheil diese Eigenschaft in hohem Masse besass. Das gleiche Verhalten zeigten alle fünf von ihm untersuchten Oele; bei allen blieb ein in dem angewandten Alkohol unlöslicher Rest, der gegenüber dem in Lösung gegangenen hautentzündend wirkenden, sich gegen die Haut völlig indifferent verhielt. Das Alkoholresiduum war bräunlich, hatte den specifischen Geruch; es enthielt Krystallnadeln in Suspension, die beim Erwärmen sich auflösten. Das ausgeschiedene Oel war dagegen von gelber Farbe und wurde erst bei 16° F. dick. Wurde der in Alkohol lösliche Theil für sich oder mit Salzsäure oder mit einer starken Lösung von Kalilauge stark erhitzt, so verlor er nichts von seiner Activität, ein Punkt, auf den ich noch zurückkommen werde.

Als nun vollends zu diesen Gegensätzen noch der trat, dass der in Alkohol unlösliche Theil abführende Wirkung zeigte, der in Alkohol lösliche aber nicht, fühlte sich Senier veranlasst, im Crotonöl zwei wirksame Principe anzunehmen, die durch Alkohol von einander getrennt werden könnten. Der in Alkohol lösliche Theil des Oels sei oder enthielte das hautreizende Princip, der darin unlösliche dagegen das abführende. Durch Ausschütteln mit Alkohol könne das hautreizende Princip entfernt und das Crotonöl von seinen die Anwendung unbequem machenden Bestandtheilen befreit werden.

Senier spricht es aus, er sei, durch die herrschende Ansicht der Therapeuten bewogen, geneigt gewesen, dem hautreizenden Bestandtheil des Crotonöls auch zugleich die abführende Wirkung zuzuschreiben; auf Grund seiner Experimente aber müsse er den principiellen Unterschied der beiden durch Alkoholbehandlung erhaltenen Theile des Oels betonen. In dem in Alkohol

---

[1]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878, 3, Vol. **8**, p. 705.
[2]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1883, 3, Vol. **13**, p. 446.

löslichen Theile befinde sich kein purgirendes Princip, in dem in Alkohol unlöslichen Theile kein blasenziehendes Princip. In der Gabe von 6 bis höchstens 30 mg führte der in Alkohol unlösliche Theil regelmässig Stuhl herbei, der nie von unangenehmen Nebenwirkungen begleitet war. Das blasenziehende Oel verursachte in „ähnlichen“ Dosen keine purgirende Wirkung, aber eine erhebliche Reizung der Verdauungswerkzeuge, begleitet von Nausea.

Weiter berichtet Senier über seine Versuche, die Natur des blasenziehenden Princips zu ergründen. Es wurde vergeblich versucht, durch Anwendung lösender Mittel eine Trennung des in Alkohol löslichen Oels zu bewerkstelligen. Dann wurde das Oel der Destillation unterworfen, und zwar allein, mit Säuren, Alkalien u. s. w. Verschiedene Destillate wurden auf diese Weise erhalten, aber sie waren alle nicht blasenziehend. Darauf wurde das Oel verseift, um zu bestimmen, ob die Fettsäuren oder „die alkoholischen Radicale“ das blasenziehende Princip enthielten. In erster Linie wurden die freien Säuren verseift.

50 g des in Alkohol löslichen Oels wurden zu diesem Behufe im Wasserbade 1 Stunde lang mit 12,5 g doppeltkohlensauren Natrons und 10 g Wasser digerirt, die entstehende Seifenmasse wurde mit Petroleumäther verrührt, das Ganze auf ein Filter gebracht und wiederholt mit Petroleumäther gewaschen. Das Filtrat, welches das nicht verseifte neutrale Oel enthielt, wog nach dem Verdunsten des Petroleumäthers 32,7 g. Die Differenz entsprach den freien fetten Säuren. Die im Filter gebliebene Seife wurde in heissem Wasser gelöst und durch Schwefelsäure zersetzt. Die freien Fettsäuren, die sich in weissen Flocken ausschieden, wurden gesammelt und gewaschen, in Alkohol gelöst und zur Krystallisation gebracht. In diesem Stadium zeigte ihr Schmelzpunkt ungefähr Palmitinsäure an; auch hatten sie keine reizende Wirkung auf die Haut. Die blasenziehende Eigenschaft des Crotonöls hat also nach Senier ihren Sitz nicht in den präformirten freien Fettsäuren.

Nun wurde das neutrale Oel aus den 50 g Rohöl verseift durch Kochen mit 10 g kaustischer Soda und 20 g Wasser. Beim Abkühlen der Seife setzte sich oben eine feste Masse ab, von welcher die wässerige Lösung klar abgegossen wurde. Diese wässerige Lösung enthielt keine merkliche Spur eines blasenziehenden Princips. Die von der wässerigen Lösung befreite feste Seife wurde in heissem Wasser gelöst, durch Schwefelsäure zersetzt und die freien Säuren abgetrennt. Vor der Zersetzung hatte die Seife keine Tendenz zum Blasenziehen, aber die befreiten Säuren waren stark blasenziehend. Das blasenziehende Princip hat also seinen Sitz in den gebundenen Fettsäuren. Die Versuche weiterer Trennung hatten wenig Erfolg. Senier kommt schliesslich zu folgenden, uns hier interessirenden Resultaten:

1. Das blasenziehende Princip des Crotonöls ist in denjenigen Säuren enthalten, welche den niedrigsten Schmelzpunkt besitzen.

2. Das blasenziehende Princip ist in denjenigen Säuren enthalten, die am schwersten durch Alkalien verseift werden.

3. Das blasenziehende Princip ist in denjenigen Säuren enthalten,

welche zuerst frei werden, wenn man die Alkaliseifen durch Säuren zersetzt.

Nach einigen weiteren Versuchen werden die Säuren des Crotonöls von Senier in folgende 4 Gruppen eingetheilt:

1. Diejenigen, welche in Alkohol unlösliche Ammoniaksalze bilden (Palmitinsäure).

2. Diejenigen (nach Entfernung der ersteren), welche aus alkoholischer Lösung durch Magnesiumacetat niedergeschlagen werden.

3. Diejenigen, welche bei Abwesenheit der beiden ersten als unlösliches Baryumsalz aus alkoholischer Lösung niedergeschlagen werden können (Oleïnsäure etc.).

4. Diejenigen, deren Baryumsalze in Alkohol löslich sind.

Die Ausbeute an Säuren betrug in runden Zahlen: für die erste Gruppe 15 %, für die zweite 20 %, für die dritte 40 %, für die vierte 25 %. Die Säuren der drei ersten Gruppen waren nicht blasenziehend. Aber die vierte Gruppe enthielt die blasenziehende Säure. Das Baryumsalz dieser blasenziehenden Säure ist also in Alkohol löslich.

Die Säure der vierten Gruppe, welche aber vielleicht noch ein Gemisch ist, war dunkelbraun und blieb bis 50° F. flüssig. Bei Berücksichtigung des niedrigen Schmelzpunktes, der Löslichkeit der Metallsalze, der Resultate der Experimente zur Trennung der Säuren durch die verschiedenen Erstarrungspunkte ihrer Glyceride und der Versuche mit theilweiser Verseifung meint Senier, dass diese neue Säure der Oelsäure und damit der Ricinus- und Leinölsäure nahe stehen müsse.

Dieses ist, in möglichster Kürze wiedergegeben, der Inhalt der Senier'schen Arbeiten, welche in der englischen Presse grossen Beifall, namentlich auch von Seiten der Aerzte, fanden. — Als Resultat seiner Arbeiten sieht er den Nachweis an, dass das blasenziehende Princip in den gebundenen, nicht flüchtigen Fettsäuren seinen Sitz hat, dass es also selbst eine Säure ist und dass diese der Oelsäure nahe stehe.

Den in Alkohol löslichen Theil des Crotonöls hat Senier einer gründlichen Untersuchung unterworfen, nicht hingegen den, wie er meint, darin unlöslichen. Was giebt ihm aber dann das Recht, von einem principiellen Unterschied dieser beiden Theile des Crotonöls zu sprechen? Auf die ungleiche Wirkung der beiden Theile allein dürfte er doch gewiss nicht seine Theorie gründen; erst der Nachweis, jene wirksame Säure befinde sich nicht in dem in Alkohol unlöslichen Theil, hätte ihn dazu berechtigen können. Und in welchem Theile des in Alkohol löslichen Oels findet er sein blasenziehendes Princip? In dem neutralen Oel, welches ihm nach Entfernung der freien Säuren zurückblieb. Dieser Theil des Oels aber hätte ihm, direct auf die Haut gerieben, gleichfalls kein Exanthem gegeben; er hätte gesehen, dass er es mit einem Oel zu thun hatte, das sich von seinem purgativen Princip nur dadurch unterschied, dass es in Alkohol löslich war, hingegen hätte es ihm diese purgative Wirkung ebenso gut gezeigt, wie das nicht gelöste Oel. Dass ihm bei der Verseifung der freien Säuren die charakteristischen Eigenschaften derselben entgingen, erklärt sich leicht aus der Anwendung der concentrirten Sodalösung,

die, wie in den ersten Versuchen Buchheim's die concentrirte Kalilauge, auch hier die wirksame Crotonolsäure zerstörte. Dass die concentrirte Kalilauge sowohl als die concentrirte Salzsäure und die hohe Temperatur entgegen der Ansicht Senier's den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls in einen unwirksamen verwandelt, hat Buchheim erwiesen, und ich kann dieses Verhalten auch von mir aus bestätigen.

In anderer Richtung bestätigte Senier durch seine Entdeckungen die Ansicht Buchheim's, die neue Säure stehe der Oelsäure nahe; er fand ferner, dass das Baryumsalz derselben in Alkohol löslich ist, worüber Buchheim sich unklar war, und machte in dieser Beziehung einen Fortschritt in der Isolirung des wirksamen Princips des Crotonöls.

Die Untersuchungen Senier's sind dagegen nicht geeignet, an der durch Buchheim erschlossenen Anschauung von der Wirkungsweise des Crotonöls irgend etwas zu ändern. Die Eigenthümlichkeiten des Oels, der Geschmack, die blasenziehende Wirkung, die leichte Löslichkeit auf der einen, der indifferente Geschmack und die augenscheinliche Unlöslichkeit auf der anderen Seite waren, obgleich in der Literatur längst bekannt, für Senier Grund genug, eine Theorie zu gründen, für die Beweise zu schaffen er sich erst nachträglich bemühte.

4. Eigene Versuche.

a) Ueber das Verhalten des Crotonöls zu Alkohol.

Nimmo[1]) in Glasgow war der erste, der diese für die Entwicklung einer späteren Theorie wichtige Frage in Untersuchung zog. Er fand, dass 45 % des Oels sich in Alkohol lösten, und dass dieser Theil ein scharfer, laxirender Stoff sei, während 55 Theile sich in Alkohol nicht lösten, sich wie Olivenöl verhielten und ohne jede abführende Eigenschaft waren. Diese Beobachtung Nimmo's stammt aus dem Jahre 1823. Dennoch findet sich noch im Jahre 1839 in der Pharmakopöe der Gesellschaft der Aerzte in Edinburgh[2]) die Angabe, dass das Oel, mit seinem eigenen Volum Alkohol geschüttelt und erwärmt, sich nach einiger Zeit absetze, ohne an Volum verloren zu haben; nur müsse der Alkohol dazu möglichst rein sein. Diese Prüfungsmethode ging in verschiedene Werke über und findet sich z. B. auch in den Jahrgängen des „Pharmaceutical Journal“ von 1844 und 1849. Im Jahre 1850 trat die Frage in ein neues Stadium, als Pereira nachwies, dass das Crotonöl bei dieser Methode bisweilen an Volum verliere (er bestätigt also die Ansicht Nimmo's), so in einem Fall 1/4 seines Volums. Pereira schob dies auf Verunreinigungen und nahm an, dass mit der Zeit der in Alkohol lösliche Theil des Oels zunimmt, und dass die Samen, die erst in England verarbeitet werden, mehr davon enthielten, als das frisch in Ostindien aus den Samen gepresste Oel. — Im Jahre 1864 machte die Britische

---

[1]) Buchner, Repertorium für die Pharmacie Bd. **15,** p. 234.
[2]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1865, 2, Vol. **6,** p. 387.

Pharmakopöe die Angabe, dass Crotonöl, mit seinen eigenen Volumen Alkohol geschüttelt und mässig erhitzt, eine klare Lösung bilde, aus der sich beim Abkühlen 3/4 des Oels wieder abscheiden sollen. Diese Angabe erfährt im „Pharmaceutical Journal" 1866 eine Kritik in zwei Artikeln, die übereinstimmend diese Verhältnisse für das ostindische Oel gelten lassen wollen, das englische Oel dagegen löse sich leicht und gut bei jeder Temperatur in Alkohol und bleibe auch darin gelöst.

Waringtón machte darüber 16 Versuche, aus denen er schliesst, Oel aus frischen Samen löst sich in Alkohol von specifischem Gewicht 0,794—0,796 nicht mehr als zu 20% bei einer Temperatur von 50° F., d. h. bei circa 15° C. Wenn aber das Crotonöl sich chemisch verändert hat, sei es durch Verharzung oder Oxydation an der Luft, oder ist dasselbe zwar frisch ausgepresst, aber aus Samen, die lange gelegen und sich dabei verändert haben, dann löse sich das Oel gut in Alkohol, ganz wie Pereira angegeben hätte.

Während Waringtón in seinen Beobachtungen zu dem Schlusse kommt, dass das Crotonöl unter Umständen sich völlig löst, meint Senier[1]), der sich, wie wir sahen, mit diesem Gegenstande auch beschäftigt hat, er hätte kein Oel finden können, das sich völlig löse, wohl aber constatirt er, dass der lösliche Antheil des Oels mit der Zeit zunehme. Er stellt eine Tabelle für die Löslichkeit des Crotonöls je nach dem Alter desselben zusammen und findet die Löslichkeit des

frisch ausgepressten	Oels	zu	20%
3 Monate alten	„	„	40%
3 Jahre „	„	„	55%
noch älteren	„	„	60%.

Diese Experimente wurden bei gewöhnlicher Temperatur gemacht. Auch kommt er zu dem Resultate, dass es einerlei sei, ob man absoluten Alkohol oder Alkohol vom specifischen Gewicht 0,838 (also circa 85%) anwende, und meint, 3—5 Ausschüttelungen mit letzterem genügten, den in Alkohol löslichen Antheil auszuziehen.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass die Frage der Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol seit dem Beginn dieses Jahrhunderts sehr verschieden beantwortet worden ist. Es sind die widersprechendsten Angaben gemacht worden, und jedesmal scheint der betreffende Experimentator, ausser Pereira, Waringtón und Senier, das an dem Oele, mit welchem er experimentirte — wofern dasselbe sonst die specifischen Eigenschaften bot, purgirend wirkte und auf der Haut Blasen zog — gefundene Verhalten zum Alkohol für das Crotonöl im Allgemeinen für charakteristisch erklärt zu haben, während es doch bei der notorischen Wirksamkeit der betreffenden Oele (das Verhalten gegen Alkohol hatte den Zweck, die Probe der Reinheit des Oels zu liefern) nahe gelegen hätte, die Löslichkeit in Alkohol für wechselnd zu erklären. Zu diesem Schluss kamen nur Pereira, Waringtón und Senier. Waringtón scheint mir die Frage zu einem guten Ende geführt zu haben, indem er behauptet, dass es Oele giebt, die sich gut und in jedem Verhältniss in Alkohol lösen.

---

[1]) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878, 3, Vol 8, p. 708.

In deutschen Handbüchern der pharmaceutischen Chemie finden sich gleichfalls abweichende Angaben, doch wird das Crotonöl meist für in Alkohol löslich erklärt. Nach den meisten Angaben löst sich das Crotonöl in 36 Theilen Alkohol. Diese Angabe findet sich auch in Benedikt's Analyse der Fett- und Wachsarten (Berlin 1886), während Binz (Vorlesungen über Pharmakologie 1886, III. Abthlg., p. 827) die Angabe macht, das Crotonöl löse sich je nach dem Alter desselben in 30—60 Theilen Alkohol.

Die Realencyklopädie der Pharmacie von Geissler und Moeller sagt in Bd. 3, p. 320: „Das Crotonöl ist alkohollöslich.“ In Bd. 7, p. 464, heisst es dagegen: „Das Verhalten des Crotonöls wird sehr verschieden angegeben. Das früher in England gewonnene Oel löste sich im doppelten Volumen absoluten Alkohols meistens vollständig auf; das jetzt daselbst dargestellte verhält sich wie das ostindische, d. h. es löst sich in absolutem Alkohol beim Erhitzen klar auf, trübt sich aber beim Erkalten und scheidet $^2/_2$—$^3/_4$ des Oels wieder ab. Schlickum beobachtete dasselbe Verhalten an einem von ihm dargestellten Oele. Werden 4 Volumina Weingeist vom specifischen Gewicht 0,830 mit 1 Volumen Oel geschüttelt, so scheiden sich aus der weisslich trüben Mischung beim ruhigen Stehen etwa $^9/_{10}$ des Oels wieder aus, und zwar weingeisthaltig. Der Weingeist entzieht dabei dem Crotonöl etwa $^1/_4$ seiner Menge, und dabei befindet sich das durch üblen Geruch und hautreizende Eigenschaften ausgezeichnete Crotonol. Das wiederholt mit Weingeist behandelte Oel hat die Wirkung auf die Haut verloren. Zugleich hat der Weingeist die im Oele im freien Zustande vorhandenen Fettsäuren aufgenommen; er reagirt sauer und wirkt auf Silbernitrat infolge der Gegenwart von Ameisensäure reducirend.“

Zur eigenen Untersuchung standen mir 4 Sorten von Crotonöl zur Verfügung. Zwei derselben, aus einer Dorpater Drogenhandlung bezogen, stammten aus England; das dritte war von E. Merck bezogen; das vierte stellte ich mir selbst aus Crotonsamen dar, die ich aus Petersburg kommen liess und über deren Alter ich keine Aussage machen kann.

80 cc des von E. Merck bezogenen Crotonöls wurden mit 120 cc absoluten Alkohols versetzt und intensiv geschüttelt. Nach mehreren Stunden beginnt die Ausscheidung, die bis zum anderen Morgen die Oelmenge von 39 cc ergiebt.

Nachdem sich im Laufe mehrerer Stunden nichts mehr ausgeschieden hatte, wurde die alkoholische Lösung entfernt und zu den 39 cc Oel 80 cc absoluter Alkohol gefügt; in kurzer Zeit schieden sich 17 cc aus. Da die Menge im Laufe von 4 Stunden nicht zugenommen hatte, wurde wie oben der Alkohol abgehoben, zu den 17 cc Oel 40 cc absoluter Alkohol hinzugefügt: es scheiden sich jetzt 14 cc Oel aus. In derselben Weise wurden darauf 30 cc, dann 24 cc und nochmals 30 cc absoluter Alkohol in Anwendung gezogen; die ausgeschiedenen Mengen betrugen hierbei 12 cc, 10,75 cc und 9,5 cc. Durch 6maliges Anwenden von absolutem Alkohol im Ueberschuss waren somit von den 80 cc 70,25 in Lösung gegangen.

Nach jedesmaligem Zusatz von absolutem Alkohol wurde der Masscylinder luftdicht verschlossen, die alkoholischen Lösungen wurden

durch Verdunsten auf dem Wasserbade vom Alkohol und anderen flüchtigen Stoffen befreit und in besonderen Schalen zu weiterer Prüfung aufgehoben.

Es zeigt sich in diesem Versuche ein ausgesprochen verschiedenes Verhalten einzelner Theile des Crotonöls gegenüber absolutem Alkohol. Von den 80 cc Oel lösten sich der Reihe nach:

41	cc in	120 cc	absolutem	Alkohol,	d. h. 1 : 2,92,
22	„ „	80 „	„	„	1 : 3,63,
3	„ „	40 „	„	„	1 : 13,33,
2	„ „	30 „	„	„	1 : 15,00,
1,25	„ „	24 „	„	„	1 : 19,20.
1	„ „	30 „	„	„	1 : 30,00.

Danach hätte sich bei gleichmässiger Zusammensetzung des Oels der ersten Ausschüttelung zufolge 1 cc desselben in circa 3 cc absolutem Alkohol lösen müssen; hier löste sich zuletzt 1 cc in 30 cc absoluten Alkohols, also 10 Mal schwerer. Es ist gewiss wahrscheinlich, dass sich die Lösung in absolutem Alkohol bei Anwendung noch grösserer Mengen desselben hätte fortsetzen lassen, allein es würde dazu gewiss sehr grosser Alkoholquantitäten bedurft haben, indem sich das Oel beim letzten Versuch schon 10 Mal schwerer löslich erwies, als beim ersten.

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass die Angabe Senier's, im Crotonöl befänden sich zwei Theile, von denen der eine in Alkohol löslich, der andere unlöslich sei, der Correctur bedarf, insofern, als von einer scharfen Trennung dieser beiden Oelbestandtheile augenscheinlich nicht die Rede sein kann. Vielmehr zeigt sich, dass im Crotonöl Theile existiren, die sehr leicht in Alkohol löslich sind, neben solchen, die sehr schwer löslich sind. Vieles, was sich in absolutem Alkohol leicht löst, wird von verdünntem erst nach Anwendung der grössten Quantitäten gelöst. Hierfür spricht folgender Versuch.

30 cc Merck'schen Crotonöls wurden 4 Mal mit je 50 cc 75%igem Alkohol versetzt. Von den 30 cc gingen dabei nur 6 in Lösung. Der Rest von 24 cc wurde auf das Dampfbad gebracht, um ihn von jedem Rest anhaftenden Alkohols zu befreien. Zu 20 cc so behandelten Crotonöls kommen 40 cc absoluten Alkohols; es lösen sich in kurzer Zeit 7 cc, so dass ein Rest von 13 cc nachbleibt. Hätte ich durch fortgesetzte Anwendung von 50 cc 75%igen Alkohols die Lösung des Oels bis zu dem Punkte bringen wollen, zu dem ich sie durch einmalige Anwendung von 40 cc absoluten Alkohols brachte, so hätte dies viel mehr Alkohol und unendlich mehr Zeit in Anspruch genommen.

Senier sagt, es sei einerlei, ob man absoluten oder Alkohol vom specifischen Gewicht 0,838 anwendet. Dieses specifische Gewicht entspricht einem Alkohol von circa 85%. Er findet, dass 3—5 Ausschüttelungen mit diesem Alkohol, wobei die Quantität desselben zu der des Oels sich wie 7 und 6 verhielt, genügten, um den in Alkohol löslichen Theil zu entfernen. Ich kann das auf Grund einschlägiger Versuche nicht bestätigen; auch die obigen sprechen nicht dafür. Auf Grund dieser Versuche spreche ich meine Ansicht dahin aus, dass ich die Löslichkeit des Crotonöls in kaltem Alkohol für keine ab-

solute, sondern nur für eine relative halte. Den Beweis hierfür durch Anführung aller einschlägigen Experimente zu liefern, hätte mich zu weit geführt; es genüge, als Resultat derselben die schon von Senier angeführte Thatsache auch meinerseits anzuführen, dass jedes Crotonöl sich in dem gleichen oder geringeren Volum Alkohol löst, während ein Ueberschuss des Alkohols einen Theil des Oels ausfallen macht. Dies Ergebniss drängt zu der Annahme der Relativität der Unlöslichkeit des Crotonöls in Alkohol. Offenbar sind doch für das Crotonöl die Bedingungen der Mischbarkeit mit Alkohol ähnliche wie beispielsweise bei der Carbolsäure die für die Mischbarkeit in Wasser. Ebenso wie für die Carbolsäure mit steigender Wassermenge die Bedingungen der Mischbarkeit resp. Löslichkeit wiederkehren, sollte es auch für das Crotonöl und den Alkohol a priori anzunehmen sein.

Eine Unterstützung findet diese meine Auffassung in dem thatsächlichen Vorkommen eines physiologisch sehr activen, in absolutem Alkohol in jedem Verhältnisse vollkommen löslichen Crotonöls, mag der Ueberschuss an Alkohol so gross sein, wie er wolle. Senier leugnet dieses Vorkommen, Warington und Pereira sprachen sich dafür aus, und ich muss den beiden letzteren beipflichten, da mir ein Oel dieser Beschaffenheit zu Gebote stand.

50 cc des einen aus einer hiesigen Drogenhandlung bezogenen, noch jetzt sehr activen Crotonöls wurden anfänglich mit der gleichen Menge absoluten Alkohols versetzt; das Oel löste sich, wie erwartet war, sofort klar im Alkohol. Bei allmähligem weiteren Alkoholzusatz erfolgte aber die erwartete Ausscheidung eines Theiles des gelösten Oels nicht. Die gesammte Alkoholmenge betrug schliesslich 100 cc. Der Masscylinder wurde luftdicht verschlossen, zugleich eine geringere Quantität des Oels mit der im Verhältniss gleichen Menge absoluten Alkohols gemischt, offen stehen gelassen. Im Laufe dreier Tage hatte sich in dem luftdicht verschlossenen Masscylinder kein Oel ausgeschieden, im offenen dagegen schon im Laufe der ersten 24 Stunden eine geringe Menge, die im Laufe der nächsten Tage stetig zunahm. Es genügte also hier vielleicht schon die aus der Luft absorbirte Feuchtigkeit, um aus der alkoholischen Lösung Oel auszuscheiden. Es ist dies von Belang für die Behauptungen Senier's, es käme auf den Gradgehalt des Alkohols nicht an und er habe kein Oel finden können, das sich vollkommen in Alkohol löse.

In diesem Oele hätte Senier die vollkommene Löslichkeit in absolutem Alkohol jedenfalls nicht gefunden; er hätte bei Anwendung nicht verschlossener Gefässe oder nicht absoluten Alkohols das Oel ruhig mit einem der fünf von ihm untersuchten Oelsorten, die einen in Alkohol unlöslichen Rückstand geben, identificirt, während es mir von principieller Bedeutung zu sein scheint, dieses abweichende Verhalten zweier Arten des Crotonöls constatirt zu haben.

Zu der Lösung der 50 cc Crotonöl in absolutem Alkohol setzte ich, nachdem sich im Laufe dreier Tage keine Ausscheidung von Oel bemerkbar gemacht hatte, in Pausen und unter jedesmaligem Umschütteln der Flüssigkeit, Wasser zu, und zwar je 1 cc. Auf diese Weise konnte ich nach allmähligem Zusatz von 30 cc Wasser die dabei

sich vollziehende Ausscheidung fast der ganzen in Anwendung gekommenen Oelmenge beobachten. Es liess sich nämlich in directester Weise das verschiedene Verhalten verschiedengradigen Alkohols an der Scala des Masscylinders ablesen. Es schieden sich so der Reihe nach pro Zusatz von je 1 cc Wasser aus: 8 cc, 5 cc, 12 cc, 2 cc, 1 cc, 4 cc, 2 cc, 1 cc, 1 cc etc. Die ungleichmässigen Zahlen haben ihren Grund vielleicht darin, dass die Vollendung der Ausscheidung nicht jedesmal genügend abgewartet wurde. Der am Ende des Versuches der Verdunstung auf dem Wasserbade unterworfene wässerige Alkohol ergab bei derselben etwa 0,5 cc kratzend schmeckendes, auf der Haut das charakteristische Exanthem verursachendes Crotonöl.

Das dritte Crotonöl, das ich auf sein Verhalten gegenüber Alkohol untersuchen wollte, bereitete ich mir auf folgende Weise: 100 g ihrer Schalen beraubter Crotonsamen wurden in einer Reibschale fein zerrieben und unter absoluten Alkohol gesetzt. Der Alkohol wurde etwa alle Woche gewechselt, die jedesmal erhaltene alkoholische Lösung, die eine intensiv gelbe Farbe hatte, bei Seite gebracht. Nachdem ich dies Verfahren etwa 8 Mal wiederholt hatte und der in Anwendung kommende absolute Alkohol mir nichts mehr zu lösen schien, wandte ich statt seiner Aether an. Die erhaltenen alkoholischen Lösungen wurden filtrirt und eingedunstet, wobei ich als Rückstand 44 cc eines dunkelbraun gefärbten, intensiv kratzenden, sauer reagirenden, auf der Haut ein Exanthem hervorrufenden Oels erhielt. Die ätherischen Lösungen wurden in gleicher Weise behandelt und ergaben nach Verdunsten des Aethers ein hellgelb gefärbtes Oel, welches neutral reagirte, indifferent schmeckte und die Haut nicht reizte, selbst wenn dasselbe in der Menge von 3 cc in die Haut eingerieben wurde. 6 Tropfen dieses Oels lösten sich in einem Ueberschuss von 10 cc absoluten Alkohols. Es zeigten also auch diese selbst bereiteten zwei Crotonöle kein gegensätzliches, sondern nur ein quantitativ verschiedenes Verhalten gegen Alkohol.

Das vierte von mir benutzte Crotonöl bot ähnliche Verhältnisse wie das von Merck bezogene. Es stammte aus einem früheren Vorrathe der hiesigen Drogenhandlung. Wiederholt mit absolutem Alkohol ausgeschüttelt, ergab es mir nur einen geringen, noch ungelösten Rest. Ich habe denselben nicht in viel Alkohol zu lösen versucht, zweifle aber nicht daran, dass es hätte gelingen können.

Da bei dem Merck'schen und dem zuletzt genannten Crotonöl absoluter Alkohol, in der in Anwendung gekommenen reichlichen Menge, keine absolute Lösung zu bewirken im Stande war und Alkohol geringeren Grades bei der Anwendung 3—5maliger Ausschüttelungen längst nicht denselben Effect hatte; da endlich durch Zusatz von 1 cc Wasser zu 150 cc der alkoholischen Lösung des in jedem Verhältniss löslichen Crotonöls sofortiger Ausfall von 8 cc Oel bewirkt wurde, kann die Ansicht Senier's von der Gleichwerthigkeit des absoluten oder eines Alkohols von 0,875 specifischem Gewicht für die Entfernung des in Alkohol löslichen Antheils des Crotonöls nicht aufrecht erhalten werden. Vielmehr muss constatirt werden, dass nur absoluter Alkohol im Stande ist, über das von Senier in principieller Weise betonte Verhalten des Crotonöls gegenüber Alkohol Aufschluss zu geben. Es ist eben der Unter-

schied zwischen dem Lösungsvermögen des absoluten Alkohols und dem eines auch nur mässig verdünnten zu gross, um die Prüfung mit letzterem möglich zu machen.

Das Verständniss für diesen augenscheinlichen Irrthum Senier's erschliesst sich uns unschwer bei der Betrachtung seiner Theorien von den zwei im Crotonöl vorhandenen Principien. Die auffällige Verschiedenheit der beiden aus demselben Oel stammenden Theile, die erst durch das Ausschütteln mit Alkohol in Erscheinung trat, veranlasste Senier zu dem Schluss, die Löslichkeit in Alkohol sei charakteristisch für das hautreizende, die Unlöslichkeit in Alkohol charakteristisch für das purgirende Princip. Nun erklärt es sich auch leicht, wie Senier nie ein Oel finden konnte, das sich vollkommen in Alkohol löste, und wie er es behaupten konnte, dass es auf den Grad des Alkohols nicht ankäme, wo es gelte, die Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol zu untersuchen. Mit dem Moment, wo das restirende Oel keinen kratzenden Geschmack mehr zeigte und auf der Haut nicht mehr Blasen zog, war für ihn die Trennung seiner Principe vollendet, zugleich auch der Nachweis geliefert, dass das betreffende Oel sich nicht vollkommen in Alkohol löste. Zu dem Resultat, dass der nach 3—5maligem Ausschütteln zurückbleibende Theil des Oels keine für das käufliche Crotonöl charakteristischen Eigenschaften des Geschmacks und der Hautreizung mehr bot, Verhältnisse, wie sie längst bekannt waren, können wir unsere Zustimmung geben, nicht aber zu der Meinung, dass hiermit die Löslichkeit des in Gebrauch gezogenen Crotonöls erschöpft worden sei. In dem auf S. 25 referirten Versuch bot der nach 4maligem Ausschütteln mit 50 cc 75%igen Alkohols erhaltene Rest von 24 cc keinen kratzenden Geschmack mehr und brachte keine Reizung auf der Haut hervor; es war dieses Oel im Sinne Senier's als purgirendes Princip zu bezeichnen; das blasenziehende war entfernt worden. Dieser Rest von 24 cc hätte in Alkohol unlöslich sein müssen. Ein Zusatz von 40 cc absoluten Alkohols zu 20 cc dieses Restes löst aber sofort nach 7 cc, die aus der Lösung durch Verdunsten des Alkohols erhalten, ihrerseits, wie zu erwarten, weder kratzenden Geschmack, noch hautreizende Wirkung zeigten. Es war also mehr als der hautreizende Antheil des Crotonöls in Alkohol gelöst worden, und zwar reines purgirendes Princip im Sinne Senier's.

20 cc eines in absolutem Alkohol leicht löslichen Crotonöls wurden mit 95%igem Alkohol im Ueberschuss versetzt, geschüttelt und stehen gelassen. Von den 20 cc lösen sich 10; der Rest von 10 cc zeigt kratzenden Geschmack und hautentzündende Wirkung. Diese 10 cc werden wiederum mit 95%igem Alkohol versetzt; es resultirt ein Rest von 6 cc. Dieser Rest zeigt keinen kratzenden Geschmack mehr und bringt, in die Haut gerieben, kein Exanthem hervor, dagegen löst er sich leicht in absolutem Alkohol. Die Erklärung für dieses Verhalten liegt in der ungleichen Löslichkeit der verschiedenen Theile des Crotonöls in Alkohol, und zwar lösen sich die hautentzündenden und kratzend schmeckenden zu allererst, wie daraus ersichtlich, dass bei geringer Concentration des Alkohols das schärfste Oel erhalten werden kann. Zur weiteren Illustrirung dieser Thatsache stellte ich noch folgenden Versuch an:

Der Verdunstungsrückstand des mittelst 75%igen Alkohol gewonnenen Extracts eines von E. Merck bezogenen Crotonöls wurde in die Haut des linken Oberarms, in die correspondirende Stelle des rechten Oberarms aber ein mit absolutem Alkohol bei genau demselben Verfahren erhaltener Rückstand in gleicher Quantität eingerieben. Links waren die Erscheinungen um vieles heftiger als rechts. Linkerseits kam es zu Pustelbildung; rechts hingegen trockneten die Bläschen ein und waren nach 2 Tagen völlig verschwunden. Der Process auf der linken Seite währte 5 Tage und heilte erst unter Platzen der Pusteln und Borkenbildung aus.

Wenn ich noch einmal in Kürze die aus dem Angeführten sich ergebenden Schlüsse zusammenfasse, so stellt sich das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol als folgendes heraus:

Es kann für das Crotonöl kein bestimmtes Verhältniss der Löslichkeit in Alkohol festgestellt werden; die Löslichkeit schwankt je nach dem Alter des Oels. In dieser Beziehung hat Binz[1]), der die Löslichkeit des Oels je nach dem Alter zu 30—60 Theilen Alkohol angiebt, im Princip gewiss Recht; fraglich erscheint indessen die Berechtigung einer oberen und unteren Begrenzung; es giebt Oele, die in jedem Verhältniss in Alkohol löslich sind. Ferner zeigen die einzelnen Theile des Crotonöls ein ausgesprochen verschiedenes Löslichkeitsverhältniss. Am leichtesten lösen sich die kratzend schmeckenden und die hautreizenden Theile; zwischen diesen und den am schwersten löslichen Theilen befinden sich Uebergänge, wo das Oel die Charaktere des nicht kratzenden Antheils besitzt, während die Löslichkeit in Alkohol zugenommen hat und es sich in dieser Beziehung dem kratzenden Antheil nähert.

Die Thatsache der verschiedenen Löslichkeit des nicht schmeckenden Antheils deutet auf sich allmählig vollziehende chemische Veränderungen im Oele, als deren letztes Resultat vielleicht die Abspaltung der Säure aus ihrem Glycerid angesehen werden kann. Vielleicht erklärt sich die zunehmende Löslichkeit des Oels auch so, dass mit zunehmendem Alter eine mir nicht näher bekannte Fettsäure freigemacht wird, welche durch ihre Beimischung das an sich ganz unlösliche Crotonolglycerid im Alkohol in Lösung hält.

Während ich diesen Satz natürlich nur als eine Vermuthung aufstellen kann, lässt sich so viel mit grösserer Sicherheit behaupten, dass in manchen recht alten Sorten von Crotonöl überhaupt kein Crotonolsäureglycerid mehr existirt, sondern nur freie Crotonolsäure. Eine Trennung solcher Oele in die beiden von Senier angegebenen Bestandtheile ist dann natürlich ganz unmöglich.

Es sei mir erlaubt, als Anhang hier kurz das Oel der Samen von Jatropha Curcas zu erwähnen, welches bekanntlich gerade ebenso wie Crotonöl oder sogar noch stärker wirken soll. Nach F. M. Horn[2]) ist dasselbe in Alkohol nur wenig löslich. Vielleicht gilt diese Thatsache wie beim Crotonöl auch nur für frische Sorten,

---

[1]) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 1886, 3. Abthlg., p. 827.
[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. **27**, 1888, p. 163.

während bei alten die Löslichkeit eine viel bedeutendere ist. Für die chemische Aehnlichkeit dieses Oels mit dem Crotonöl hat sich wenigstens schon Buchheim ausgesprochen.

b) Ueber die Darstellung der Crotonolsäure.

Selbstverständlich muss man zu Versuchen über die Darstellung der Crotonolsäure erst sicher sein, dass man ein gutes, d. h. unverfälschtes Crotonöl vor sich hat. Im Archiv der Pharmacie[1]) ist kürzlich folgende Prüfung als empfehlenswerth angegeben worden, wobei ich aber gleich bemerke, dass sie auf die Menge der freien Crotonolsäure gar keine Rücksicht nimmt. Die Angabe lautet:

„Crotonöl. Specifisches Gewicht 0,94—0,96. Im doppelten Volumen heissen, absoluten Alkohols löslich. Prüfung auf nicht trocknende Oele: 2 Volumen des Oels, nach Zusatz von 1 Volumen rauchender Salpetersäure und 1 Volumen Wasser kräftig geschüttelt, dürfen nach 1—2 Tagen weder ganz, noch theilweise erstarren. Auf trocknende Oele: Wird 1 g des Oels in einer Mischung von 5 g Chloroform und 10 g Weingeist gelöst und nach Zusatz von 0,9 g zerriebenen Jods und 1,2 g gepulverten Quecksilberchlorids in einem verschlossenen Glase unter öfterem Umschütteln bei Seite gestellt, so erfolge innerhalb 1 Stunde Entfärbung der Mischung; nach weiterer Zugabe von 0,1 g Jod muss sie die röthliche Farbe mindestens 1 Stunde lang bewahren. Bei dieser Reaction ist innerhalb 1 Stunde vollständige Entfärbung eingetreten, wenn das Crotonöl nicht mit Olivenöl versetzt war, da letzteres ein geringeres Jodadditionsvermögen besitzt. Fügt man nun 0,1 g Jod hinzu und schüttelt bis zu dessen Lösung, so entfärbt sich die Mischung abermals nach kurzer Zeit, wenn Leinöl oder Mohnöl vorhanden sind, während bei reinem Crotonöl die Färbung noch Stunden lang bestehen bleibt."

Oele, welche alle diese Proben geben und somit unverfälscht sind, eignen sich zur nachstehenden Darstellung der wirksamen Säure deshalb noch lange nicht in gleicher Weise. Ich benutzte vielmehr am liebsten solche, welche recht viel freie Säure enthielten, da das Abspalten der freien Crotonolsäure aus ihrem Glycerid auf chemischem Wege ohne Schädigung der Wirksamkeit nur bei grösster Mühe gelingt. Ich stellte daher mir die Säure nur aus dem Gemisch freier Säuren, welche im Rohöl enthalten sind, dar, und empfehle folgendes, mir von Prof. Kobert[2]) angegebenes Verfahren.

Der in Alkohol leicht lösliche Theil des käuflichen oder selbst ausgepressten Crotonöls wird mit heissgesättigter Barytlösung im Ueberschusse auf dem Wasserbade einige Zeit innig verrührt. Bei 50 cc Substanz genügt dazu, falls man energisch rührt, $^1/_2$ Stunde. Es bildet sich dabei ein weisser, steifer Brei, der mit kaltem destillirten Wasser anhaltend verrührt und durch Decantiren gewaschen wird, indem der überschüssige Baryt, Farbstoffe und die in Wasser löslichen

---

[1]) Bd. **227**, 1889, p. 337. Vgl. auch ibid. p. 360.

[2]) Dasselbe wurde bereits in der Chemikerzeitung 1887, Nr. 28, von Prof. Kobert veröffentlicht.

Verbindungen der Essigsäure, Buttersäure und Tiglinsäure mit Baryum dabei entfernt werden. Dann bringt man den Brei auf ein Filter, wäscht von Neuem, lässt das Wasser abtropfen, entfernt die letzten Reste durch Erwärmen im Vacuum und verreibt die steife Masse mit Aether zu wiederholten Malen. Dabei bleiben die Barytsalze der Stearin-, Palmitin- und Laurinsäure ungelöst, während ölsaures und crotonolsaures Baryum in Lösung gehen und nach Verdunsten des abfiltrirten Aethers als gelbe halbflüssige Seife quantitativ gewonnen werden. Diese Seifenmasse behandelt man mit Alcohol absolutus, wobei der crotonolsaure Baryt sich löst, der ölsaure aber nicht. Aus der alkoholischen Lösung wird der Baryt durch vorsichtigen Zusatz von H_2SO_4 ausgefällt und das Filtrat, welches die Crotonolsäure enthält, verdunstet.

Die Crotonolsäure wird bei energischer Behandlung mit Barytwasser in der Hitze zerstört, und dies ist die Hauptschwierigkeit bei ihrer Darstellung. Aus diesem Grunde habe ich auf die Darstellung der Säure aus dem Crotonolglycerid zunächst ganz verzichtet.

So unvollkommen obige Vorschrift der Darstellung den Specialisten des Fettfaches auch erscheinen mag, so genügte sie doch, um gleich bei der ersten Benutzung derselben durch das Haus E. Merck eine Crotonolsäure zu liefern, welche chemisch und physiologisch mit der von mir dargestellten übereinstimmt und die von Buchheim dargestellte und im Besitze des hiesigen pharmakologischen Institutes befindliche an Wirksamkeit übertrifft. Diese geringere Wirksamkeit der Buchheim'schen Säure veranlasst mich zu folgender Erklärung dieser Thatsache.

Senier giebt an, der für das Crotonöl charakteristische Geschmack sei an ein in Alkohol lösliches Baryumsalz bei seinen Untersuchungen gebunden gewesen; in meinem Versuch bestätigt sich diese Angabe Senier's. Mit der Löslichkeit dieses kratzend schmeckenden Agens, d. h. des crotonolsauren Baryums in Alkohol verlieren die Versuche Buchheim's von dem Momente an, wo er an die Untersuchung der durch fractionirte Fällung mit Chlorbaryum erhaltenen Niederschläge ging, ihren quantitativen Werth. Vergegenwärtigen wir uns den Gang derselben nochmals in Kürze, so finden wir sowohl für den leicht in Alkohollösung gegangenen Theil des Crotonöls, als auch für den schwer löslichen von Buchheim die gleiche Methode der Untersuchung und Trennung des nach Entfernung der flüchtigen und festen Fettsäuren zurückgebliebenen, die charakteristischen Eigenschaften des Crotonöls in ausgeprägtester Weise zeigenden Oels angewandt. Der durch Chlorbaryum aus dem Gemenge der freien Säuren jedesmal erhaltene Niederschlag wird mit Weingeist gekocht; das aus der Lösung beim Erkalten herauskrystallisirende oleïnsaure Baryum ergiebt in so reiner Form erhalten bei der quantitativen Bestimmung die für das oleïnsaure Baryum erforderlichen procentischen Zahlen. Es ist kein Zweifel vorhanden, dass in dem Gemenge der Säure, das Buchheim in seiner früheren Arbeit als Crotonölsäure beschrieb, die Oleïnsäure einen Bestandtheil bildete, der ebenso wie die flüchtigen und festen Fettsäuren ohne Bedeutung für die Wirkung des Crotonöls ist. Diese Entdeckung ist durch die Anwendung des Weingeists nicht nur nicht gehindert, sondern im Gegentheil gefördert worden, weil es

Buchheim jetzt möglich wurde, quantitative Bestimmungen an den Krystallen des oleïnsauren Baryums mit der nöthigen Sicherheit auszuführen. In kochendem Weingeist ist das oleïnsaure Baryum in geringem Masse löslich und scheidet sich beim Erkalten der Lösung in Krystallen aus, das crotonolsaure Baryum dagegen löst sich auch in kaltem Alkohol und scheidet sich erst beim Verdunsten desselben aus. Es ist wohl anzunehmen, dass, wie auch Buchheim es ausspricht, bei der Fällung durch Chlorbaryum das oleïnsaure Baryum sich zuerst ausscheidet, woher Buchheim in den ersten Niederschlägen aus den Krystallen und dem in Alkohol nicht gelösten Theil für das oleïnsaure Baryum charakteristische Procentzahlen finden konnte, während in den weiteren Niederschlägen sich eine Differenz zwischen den Procentzahlen des in Alkohol unlöslichen Theils und den aus der Alkohollösung sich ausscheidenden Krystallen geltend macht. Vielleicht ist dies so erklärlich, dass in den weiteren Niederschlägen die Menge des crotonolsauren Baryums zu gross war, um völlig in 75%igem Alkohol gelöst zu werden; ein Theil desselben blieb zurück, brachte den Procentgehalt des oleïnsauren Baryums an Baryum zum Sinken und veranlasste bei der Untersuchung der jedesmal zuletzt erhaltenen und bei Seite gestellten Niederschläge den charakteristischen Geschmack und die hautentzündende Wirkung der Crotonolsäure. Auf die von Buchheim für die Sättigung der Crotonolsäure angegebenen Zahlen I. 17,791, II. 17,811 % BaO kann aus den angeführten Gründen nichts gegeben werden, sie beziehen sich offenbar nur auf durch die Gegenwart von crotonolsaurem Baryum verunreinigtes oleïnsaures Baryum.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, dass die Werthe 17,7 und 17,8 % BaO im crotonolsauren Baryt noch zu hoch sind, da immer noch viel oleïnsaurer beigemischt war. Dazu stimmt, dass bei einer von mir vorgenommenen Bestimmung sich 7,8 % weniger an BaO ergaben. Es ist also wahrscheinlich, dass der von mir gefundene Werth von 10 % BaO im crotonolsauren Baryum der Wahrheit näher liegt. Eingehendere Analysen zu machen muss ich als Mediciner durchaus den Fachchemikern überlassen.

Für die Unreinheit der Buchheim'schen Präparate spricht endlich, dass ich bei Prüfung derselben sie viel weniger giftig fand, als die von mir selbst dargestellten. Man wird kaum einwenden können, dass sie zersetzt waren, da sie äusserlich gut conservirt aussahen, namentlich das crotonolsaure Natrium und die freie Crotonolsäure.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass die von mir dargestellte Crotonolsäure selbst bei wochenlangem Abkühlen auf -10^{0} C. nicht fest wurde.

III. Pharmakologischer Theil.

1. Bisher angestellte pharmakologische Versuche.

Bei Registrirung der bisher angestellten pharmakologischen Versuche folge ich hauptsächlich Strumpf[1]), der mir bis zum Jahre 1855 das in dieser Beziehung Wichtige zu liefern scheint.

Die ersten Versuche mit Crotonöl wurden von Pelletier und Caventou 1818 ausgeführt. Diese Forscher experimentirten an Fliegen und einer Amsel. „Die Fliegen litten nach Aufsaugen von Zucker, welcher mit etwas Crotonöl getränkt war, an Schwäche und Lähmung der Flügel und starben binnen 3—4 Stunden. Eine Amsel erbrach nach 3 Minuten, als ihr 0,1 g Crotonöl eingegeben worden waren. 0,2 g riefen Erbrechen, Convulsionen, Mattigkeit, Abgang einer dicken, schwärzlichen Materie durch den After, am folgenden Tage den Tod hervor. Oesophagus und Verdauungskanal waren entzündet. Landsberg gab dagegen einer Taube 5 Tropfen ohne Erfolg.

Auf Hunde wirkt das Crotonöl in kleinen Gaben abführend, in grösseren Gaben entzündend, purgirend und Brechen erregend. Conwell sah bei 2 Tropfen keine Entzündung des Darms; nach 12 Tropfen dagegen schien der Hund stark zu leiden und erbrach wiederholt. Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms war stark entzündet, Colon und Rectum weniger. Als einem Hunde nach Unterbindung der Vena portarum 12 Tropfen Oel in den Dünndarm gebracht wurden, erfolgte kein Durchfall; aus diesem werthlosen Versuche schliesst Conwell, dass zur Wirkung des Crotonöls seine Resorption nothwendig sei. Hertwig sah bei Hunden auf 10 und 20 Tropfen anhaltende Diarrhöe, aber nicht den Tod eintreten; auf 5 Tropfen erfolgte dagegen gar keine Darmentleerung. Ebenso beobachtete Landsberg nach 20 Tropfen Erbrechen und Purgiren, aber keine weiteren Nachtheile. Ein Kaninchen ertrug 15 Tropfen ohne jede Wirkung. Bei einem Pferde veranlassten 30 Tropfen heftige Entzündung des Darmkanals und schleunigen Tod (Moiroud). Ein an Rotz leidendes Pferd bekam nach 28 g nur Durchfälle.

Conwell spritzte 5 Tropfen Crotonöl in die Vena jugularis eines Hundes; nach Verlauf einiger Minuten brach dieser wiederholt, nach 12 Minuten entleerte er fäculente und schleimige, mit Blut gefärbte Massen; 2 Minuten später starb er. Die Schleimhaut des Magens, des Dünndarms, zum Theil auch des Dickdarms war im höchsten Grade entzündet. Hertwig sah bei einem Hunde nach 2 Tropfen, bei einem Pferde nach 8 Tropfen, die beide Male in die Vena jugularis gespritzt wurden, den Tod unter „heftigen Zufällen“ eintreten. In beiden Fällen war der Darm entzündet. Cramer brachte 18 Tropfen einem Pferde in die Vena jugularis. Nach 15 Minuten traten Krämpfe ein, augenscheinlich Schmerzen im Leibe, nach 25 Minuten Lähmung

[1]) Strumpf. Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 2, 1855, p. 294.

der hinteren Extremitäten und bald darauf der Tod. Das Rectum war entzündet.

Buchheim[1]) und Krich stellten folgende Versuche an:

1. 0,3 g crotonolsaures Natron wurden einer Katze unter die Haut des Nackens gebracht und die Wunde sorgfältig geschlossen. Es entstand eine sehr heftige Entzündung, infolge deren sich die Haut um den ganzen Hals abstiess. Trotz dieser heftigen Einwirkung war nicht der geringste Einfluss auf die Darmentleerungen bemerkbar.

2. Krich rieb sich 3 Tropfen, 9 Stunden später 6 Tropfen und am andern Morgen 12 Tropfen Crotonöl in die Bauchdecken. Folge war nur locale Entzündung, aber kein Durchfall.

3. Einer Katze wurden 0,205 g Crotonöl in Form einer Emulsion in die Jugularvene injicirt. Unmittelbar nach der Injection schien sich das Thier ganz wohl zu befinden; nach 20 Minuten trat eine Entleerung fester Fäces und Erbrechen ein, das sich mehrmals wiederholte; dabei war die Respiration sehr beschleunigt, das Thier wurde immer schwächer und starb nach 2 Stunden. Bei der Section zeigten sich die Lungen stark hyperämisch und die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt. Im Magen befand sich etwas Schleim und Galle; der Dickdarm enthielt Fäces von normaler Consistenz. Die Schleimhaut des ganzen Darmkanals und die übrigen Unterleibsorgane zeigten normale Beschaffenheit.

4. Eine Katze erhielt 0,176 g Crotonöl in ein Stück Fleisch gefüllt. Nach 1 Stunde Erbrechen, das sich später noch einmal wiederholte, doch frass das Thier den grössten Theil des Erbrochenen wieder auf. Nach 2 Stunden erfolgte eine halbflüssige, 2 Stunden später eine wässerige Ausleerung.

5. Eine Katze erhielt 0,045 g Crotonöl in die Jugularvene. Dieselben Erscheinungen wie bei dem sub Nr. 3 angeführten Thiere. Der Tod erfolgte erst nach 4 Stunden. Die Section ergab eine starke Hyperämie der Brustorgane, am Darm fanden sich keine abweichenden Erscheinungen.

6. Als einer Katze 0,038 g desselben Crotonöls in Fleisch gehüllt gegeben wurde, trat nach 9 Stunden und dann wieder nach 20 Stunden flüssige Darmentleerung ein.

7. Einer grossen Katze wurde 0,214 g Crotonolsäure in die Jugularvene injicirt. Sofort trat eine starke Verengerung der Pupillen ein. Gleichzeitig wurde das Athmen sehr frequent; dann trat Erbrechen einer etwas mit Blut gemischten Flüssigkeit auf, und nach 15 Minuten erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich die Gefässe der Dura mater stärker mit Blut gefüllt als in den früheren Versuchen; auch das Gehirn war hyperämisch, zeigte aber keine Extravasate. Dagegen enthielten die stark hyperämischen Lungen grosse Blutergüsse, die Schleimhaut der Trachea war mit blutigem Schaum bedeckt und die rechte Herzhälfte mit dunklem Blute überfüllt. Magen und Darm waren normal.

In Versuch 3 und 7 war nahezu die gleiche Menge Oels angewandt worden, bei 3 indifferentes Crotonöl, bei 7 rohe Crotonolsäure.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. **12**, p. 1.

Das spätere Erfolgen des Todes bei 3 führt Buchheim darauf zurück, dass das indifferente Crotonöl im Organismus, bevor es zur Wirkung kommen könnte, erst eine Umwandlung, ja vielleicht eine vollständige Verseifung erleiden müsse.

Buchheim[1]) fasst seine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen.

Nur die freien Säuren der Gruppe des Crotonöls und ihre löslichen Salze besitzen wirksame Eigenschaften. Ihre Glyceride, wie wir dieselben im Ricinusöl und in dem von den freien Säuren befreiten Crotonöl finden, zeigen sich ebenso indifferent wie die übrigen Glyceride. Auf der äusseren Haut lässt sich das Verhalten der Glyceride nicht von dem der gewöhnlichen Fette unterscheiden. Ebenso rufen sie im Munde gar keine Wirkung hervor. Auch im Magen verhalten sie sich ohne Zweifel wie die übrigen Fette. Erst dadurch, dass sie im Duodenum zerlegt werden, kann ihre Wirkung zu Stande kommen. Die frei gewordenen Säuren müssen auf die Darmschleimhaut in derselben Weise einwirken, wie sie es auf der äusseren Haut, im Munde etc. thun. Da die Crotonolsäure auf der äusseren Haut ungleich intensiver wirkt als die Ricinolsäure, so muss sie sich im Darmkanal natürlich dem entsprechend verhalten. Die nächste Folge der so hervorgerufenen Reizung der Darmschleimhaut ist beschleunigte peristaltische Bewegung. Durch diese werden die wirksamen Stoffe rasch weiter geführt, so dass sie immer wieder auf neue Partien der Darmschleimhaut einwirken können. Hat die Reizung der Darmschleimhaut einen höheren Grad erreicht, was beim Ricinusöl erst nach grösseren Dosen, beim Crotonöl in den meisten Fällen geschieht, so tritt wohl auch eine vermehrte Secretion, kurz ein acut verlaufender Darmkatarrh ein.

Bei dem käuflichen Crotonöl, in welchem ein Theil der Crotonolsäure sich bereits in freiem Zustande befindet, gestaltet sich der Vorgang etwas complicirter. Wegen jenes Gehaltes an freier Säure wirkt dasselbe nicht nur entzündungserregend auf die äussere Haut, sondern auch auf die Schleimhaut des Mundes, Schlundes und Magens. Bei den kleinen Mengen des Crotonöls, die man innerlich anzuwenden pflegt, kommt es jedoch gewöhnlich zu keiner ausgebildeten Entzündung, wohl aber tritt bisweilen Erbrechen ein. Im Duodenum kommt zu der Wirkung der bereits vorgebildeten freien Säure auch noch die der durch Pancreassaft aus dem Glycerid abgespaltenen, und es erklärt sich daher, warum auch in diesem Falle die abführende Wirkung besonders hervortritt.

Gegen diese Buchheim'sche Theorie der Crotonölwirkung hat Radziejewski[2]) eingewandt, dass in die Haut eingeriebenes oder in die Venen eingespritztes Crotonöl ebenfalls drastisch wirke. Was den ersten Punkt anlangt, so erwidert Buchheim darauf, dass bei Menschen bis jetzt noch kein Fall constatirt worden ist, wo Crotonöl, nur in die Haut gerieben, sicher abführend gewirkt habe, ohne dass es gleichzeitig in den Darmkanal gelangt war. Ebenso sei, meint Buchheim, noch kein Fall bekannt, wo Crotonöl, unter die Haut gebracht, abführend gewirkt habe. Auch die nach intravenöser

[1]) Archiv der Heilkunde Bd. **14**, 1873, p. 22.
[2]) Arch. für Anatomie, Physiologie und wissenschaftl. Medicin, 1870, p. 37.

Application eintretenden Erscheinungen hätten mit der Abführwirkung nichts zu thun.

Den von Conwell, Hertwig und Cramer angestellten Experimenten, die oben erwähnt wurden, spricht Buchheim ihre Beweiskraft ab.

Mayet und Hallé[1]) machten Versuche an Hunden und kamen zu dem Schluss, 1 g Crotonöl per os bringe keine bemerkenswerthe Wirkung hervor; 1,2 g nur Durchfälle; hingegen führten 4 Pillen von je 0,2 g Crotonöl, von denen der Hund etwa eine bei sich behielt, also 0,2 g Crotonöl in Pillenform, den Tod des Hundes bis zum andern Morgen herbei, wobei heftiges, blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle erfolgten.

Ein anderer Hund erhielt im Laufe von 45 Tagen 10 g Crotonöl; nach der letzten Gabe von 2 g erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich im ganzen Tractus intestinalis bis zum Dickdarm hinab keine auffälligen Veränderungen ausser der Entzündung einiger Peyerscher Drüsenhaufen. Die Schleimhaut des Dickdarms bot Veränderungen wie bei Dysenterien. Sie war verdickt, schwärzlich verfärbt, mit pseudomembranösen Fetzen bedeckt, zeigte alte, in Vernarbung begriffene und neue Ulcerationen; Perforation fand sich nicht, auch keine Spur von Peritonitis. Aus diesem Versuche folgern Mayet und Hallé, dass das Crotonöl bei inneren Gaben zwar den Tod herbeiführen könne, aber nur in beträchtlichen und wiederholt eingeführten Gaben; das Crotonöl sei allerdings ein Gift, führe aber in der einmaligen Dosis von selbst mehreren Grammen den Tod in der Regel nicht herbei, wegen des stets nach der Einnahme erfolgenden Erbrechens, wodurch das Gift zum grössten Theil wieder entfernt wird. In grossen wiederholten Dosen könne es dagegen durch Entzündung des Dickdarms zum Tode führen.

Eine Unterstützung findet diese Meinung Mayet's und Hallé's von der relativen Wirkungslosigkeit selbst grosser einmaliger Dosen Crotonöls durch eine Reihe in der Literatur aufgeführter Vergiftungen, von denen ich später noch zu sprechen haben werde.

Um die durch Drastica entstehenden Veränderungen im Verdauungstractus zu studiren, hat L. Butte[2]) Hunden Colchicin, Veratrin, Crotonöl und Coloquinthenextract theils per os, theils subcutan in letaler Dosis beigebracht, und stets Entzündungs- und Ulcerationserscheinungen gefunden, die jedoch je nach der Natur des Giftes Verschiedenheiten zeigten. Colchicin und Veratrin bewirken Injection und Ecchymosirung des Duodenums und Jejunums, welche nach Colchicin intensiver ist und tiefer (auf $^3/_4$ des Jejunums) sich erstreckt als nach Veratrin. In beiden Fällen kommt es zu Ulcerationen in der Mitte des Duodenums. Die nach Colchicin sind kleiner, rund und scharf begrenzt, wie mit einem Locheisen herausgeschlagen,

---

[1]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, Bd. **150**, p. 140. Das mir nicht zugängige Original steht Annales d'hygiène publ., janvier 1871. Nach Lewin heisst der zweite der beiden Forscher Hallet.

[2]) Recherches expérimentales sur les lésions intestinales produites par les poisons dit drastiques (Colchicine, Veratrine, huile de croton et coloquintes). Ann. d'hyg. publ., T. **15**, 1886, p. 347.

die nach Veratrin etwas grösser, weniger scharf begrenzt, mit einer Erhabenheit (élevure) im Centrum. Der Dickdarm ist nach beiden Intoxicationen mässig hyperämisch. Nach Ingestion von Crotonöl per os finden sich analoge Befunde, doch ist die Injectionsröthe im Jejunum viel stärker und der Dickdarm bleibt intact. Nach Coloquinthen dagegen finden sich Ulcerationen im Duodenum, das Jejunum bleibt intact, der Dickdarm aber zeigt heftige Entzündungserscheinungen. Die Veränderungen waren, ausgenommen beim Crotonöl, gleich, ob nun die Beibringung per os oder subcutan geschah, was Butte sich daraus erklärt, dass die in den Kreislauf gebrachten Drastica, mit Ausnahme des Crotonöls, durch den Darm ausgeschieden werden.

2. Die Versuche der Pathologen über die Eiterung erregende Wirkung des Crotonöls.

Das nachstehende Capitel musste aus drei Gründen dieser Arbeit einverleibt werden. Erstens wird unser Oel thatsächlich der Haut sehr oft noch jetzt vom Volke bei Gelegenheit der Behandlung mit dem noch zu besprechenden Lebenswecker incorporirt; zweitens sind die Versuche der Pathologen mit so absoluter Nichtberücksichtigung der chemischen Zusammensetzung des betreffenden Crotonöls ausgeführt worden, dass dies hier wohl erwähnt zu werden verdient. Drittens haben diese Versuche endlich ein sicheres, eindeutiges und für die Pharmakologie und Pathologie gleich wichtiges Resultat ergeben.

Die Thatsache, dass man durch subcutane Einspritzung von Crotonöl, falls dieselbe hinreichend gross ist und ohne Cautelen vorgenommen wird, Eiterung und Fieber erzeugen kann, ist eine längst bekannte, der ich hier keineswegs historisch nachgehen will. Allen denen, welche jedoch fernerhin solche Versuche zu machen beabsichtigen, sei hiermit — da sie von vorliegender Abhandlung doch nur dies eine Capitel hier lesen werden — ein für allemal gesagt, dass die entzündungserregende Wirkung des Crotonöls, abgesehen von seinem Gehalt an Essigsäure, Ameisensäure etc., welche sich besser für sich allein prüfen lassen, proportional ist seinem Gehalte an freier Crotonolsäure. Da nun der Gehalt des käuflichen Oels an freier Crotonolsäure sehr stark schwankt, so ist selbstverständlich auch die Reizwirkung, welche gleiche Dosen des Oels ausüben, keineswegs immer die gleiche. Wer ein sich in seiner Wirkung gleichbleibendes Präparat haben will, muss die Crotonolsäure benutzen, welche nach der oben (S. 30) gegebenen Vorschrift, dargestellt von E. Merck, in den Handel gebracht wird und sich, wie die Erfahrung Prof. Kobert's zeigt, jahrelang unverändert hält. Ob man dieselbe als freie Säure oder als Natronseife oder Kaliseife einspritzt, ist für die phlogogene Wirkung ohne Belang.

Gehen wir nun auf die Arbeiten über das Zustandekommen der Crotoneiterung etwas näher ein.

Die Frage, ob das Zustandekommen der subcutanen Eiterung an die Gegenwart niederer Organismen gebunden ist oder nicht, war

ungemein schwer zu entscheiden. Einer der wichtigsten hierher gehörigen, oft wiederholten Versuche betrifft eben unser Crotonöl. Nachdem Uskoff[1]) nämlich die Frage im negativen Sinne beantwortet hatte und Orthmann[2]) eine nicht ganz einwurfsfreie Antwort gegeben hatte, verfuhr W. J. Councilman[3]) auf den Rath Cohnheim's folgendermassen.

Ein sehr feines Glasrohr wurde an dem einen Ende zugeschmolzen und in die auf diese Weise erzeugte dünne Glaskapsel mittelst einer feinen Glaspipette einige Tropfen einer Mischung von 1 Theil Crotonöl mit 5 Theilen Olivenöl eingebracht. Unmittelbar vor der Einfüllung war die Oelmischung eine Weile zum Kochen erhitzt worden, Glaskapsel und Pipette wurden zu jedem Versuche neu hergestellt, die gefüllte Glaskapsel noch direct über der Flamme eines Bunsen'schen Brenners erhitzt und alsdann auch an dem noch offenen Ende zu- und abgeschmolzen. Die so entstandene, in der Regel 2—3 cm lange, mit verdünntem und sicher organismenfreiem Crotonöl gefüllte Glaskapsel wurde alsdann durch einen kleinen Schnitt unter die Rückenhaut eines Kaninchens gebracht und im Unterhautzellgewebe eine Strecke weit fortgeschoben. Niemals in den 16 Versuchen, die Councilman an 7 Kaninchen ausgeführt, hat dieser Eingriff irgend eine Reaction nach sich gezogen. Vielmehr blieben die Kapseln in allen Fällen leicht fühlbar und bequem beweglich, die kleine, einige Male vernähte Hautschnittwunde heilte rasch und glatt und öfters so vollkommen, dass ihr Sitz kaum noch zu entdecken war, und die Strasse im Unterhautzellgewebe, durch welche die Glaskapsel vorgeschoben war, zeigte niemals eine Verdickung oder anderweite Abweichung von der Umgebung. Nach verschiedenen Zeiträumen, die zwischen 3 Tagen und 2 Wochen schwankten, in jedem Falle aber erst nach vollständiger Heilung der kleinen Wunde, wurden nun die Glaskapseln mit den aussen auf die Haut aufgesetzten Fingern zerbrochen, was stets ohne Mühe gelang, und ausnahmslos entstand nun binnen weniger Tage eine mehr oder weniger dicke, undeutlich fluctuirende Beule an dem Sitz der zerbrochenen Glaskapsel. Beim Anschneiden erwies sich der Inhalt der Beule als Eiter, der von weisser Farbe, zäh und dicklich, kurz die bekannten Eigenschaften des Kaninchencheiters darbot. In derartigem Eiter ist es wegen des reichlichen körnigen Detritus, der stets darin enthalten ist, äusserst misslich, nach Mikrococcen zu forschen, immerhin will ich ausdrücklich erwähnen, dass die in mehreren Fällen von Councilman unternommene Untersuchung des Eiters und des umgebenden Zellgewebes auf Mikroorganismen erfolglos ausgefallen ist. Endlich darf ich noch hervorheben, dass in einem Controlversuch, bei dem die Glaskapsel statt mit Crotonöl mit 1%iger Kochsalzlösung gefüllt war, die Eiterung nach dem Zerbrechen des Röhrchens völlig ausblieb, statt ihrer entstand daselbst eine derbe Beule, und bei der Untersuchung fand man die Glastrümmer von solidem Bindegewebe eingekapselt.

---

[1]) Virchow's Archiv Bd. **86,** p. 150.
[2]) Ibidem Bd. **90,** p. 549.
[3]) Ibidem Bd. **92,** p. 217.

Somit haben auch diese Versuche, bei denen der Zutritt von Mikroorganismen von aussen her scheinbar mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen war, zu demselben Ergebniss geführt, zu dem auch Orthmann gelangt war, dass nämlich zur Erzeugung einer eitrigen Entzündung es der Gegenwart und Thätigkeit von Mikroorganismen nicht nothwendig bedarf, sondern dass auch gewissen chemischen Körpern, z. B. dem Crotonöl, dieses Vermögen innewohnt. Dass diese Thatsache unsere anderweitig gewonnenen Erfahrungen nicht tangirt, denen zufolge die eitrigen Entzündungen, welchen wir, sei es in der Chirurgie, sei es in der inneren Medicin, begegnen, sicher in ihrer ungeheuren Mehrzahl auf infectiösen Einflüssen beruhen, betont Councilman ausdrücklich.

Natürlich bedurften diese wichtigen Versuche der Wiederholung, Variirung und Bestätigung. Eine solche ist in mehreren aus dem pathologischen Institute zu Greifswald hervorgegangenen Arbeiten enthalten, welche über die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung 1887 von Prof. Grawitz und Dr. W. de Bary[1]) angestellt wurden.

Bezüglich der Resorption differenter öliger Substanzen prüften Grawitz und de Bary zunächst das Terpentinöl. Methodisch angestellte Prüfungen ergaben, dass dasselbe ein keimtödtendes Mittel ersten Ranges sei. Hinzusetzungen von dicken trüben Aufschwemmungen des Staphylococc. pyog. aur. zu reinem Terpentinöl kamen deshalb niemals zur Geltung. Terpentinöl, mit oder ohne Eitercoccen, bei Kaninchen und Meerschweinchen subcutan injicirt, erzeugte wohl Entzündung, aber keine Eiterung. An Hunden wirkte das Terpentinöl bei subcutaner Einspritzung als eitererregendes Mittel par excellence. Der dabei gebildete Eiter war keimfrei.

Untersuchungen mit Crotonöl ergaben, dass dasselbe im Gegensatz zu dem so antiseptisch wirkenden Terpentinöl ein Mittel ist, welchem keineswegs eine abschwächende Einwirkung auf das Wachsthum und die Vermehrung der Eitercoccen zukommt. Bei subcutanen Injectionen zeigte sich das sterilisirte Crotonöl als entzündungserregendes Oel, welches bei Kaninchen in kleinen Mengen wässerige oder fibrinöse Ausscheidung in die Gewebe bedingt, in grösseren Dosen ätzt, toxisch wirkt und unter Umständen Eiterung bedingen kann. Bei Anwesenheit von Eitercoccen erfolgt die Eiterung sicher.

Diese Untersuchungen von Grawitz und de Bary, auf deren interessante Einzelheiten hier nicht eingegangen werden kann, haben den Beweis erbracht, 1. dass bei Hunden und Kaninchen Eitercoccen allein im normalen subcutanen Gewebe eine Entzündung nicht bedingen können; 2. dass chemische Substanzen verschiedener Art, von denen einige allerdings Stoffwechselproducte von Spaltpilzen sind, an sich, frei von Bacterien, in der Subcutis unter Umständen Eiterung bedingen können, und, in richtiger Menge und Concentration bei der richtigen Thierart angewandt, ausnahmslos bedingen müssen; 3. dass gewisse chemische Mittel, in gewisser Concentration in die Subcutis gebracht, daselbst die Gewebe für das Wachsthum der Eitercoccen

[1]) Virchow's Archiv Bd. **108,** p. 67; Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 23 und 35.

geeignet machen. „Daraus folgt, dass überall, wo unter völliger Integrität der Haut in der Subcutis Eiterungen mit Coccen oder Bacterien vorkommen, vor oder mit diesen Coccen Eiterungen stattgefunden haben müssen, welche den Boden für die Coccenwucherung vorbereitet haben, und dass gewisse chemische Substanzen als solche vorbereitende Gifte wirken können."

Zu diesen Substanzen, welche schon in minimalen Mengen das Gewebe zu einer Eiterung sehr disponirt machen und in grösserer Menge, eventuell selbst ohne Bacterien, Eiterung erzeugen, gehört nach unseren beiden Autoren eben auch das Crotonöl.

Ganz unabhängig von diesen Forschungen wurde die uns interessirende Frage aber auch noch anderweitig in Angriff genommen. So kamen Kreibohm und Rosenbach[1]), nach einer Mittheilung des Letzteren auf dem Chirurgencongress 1888, bei ihren Experimenten zu Resultaten, welche denen von Grawitz und de Bary entsprechen. Es gelang ihnen nämlich, durch subcutane Einspritzungen von sterilem metallischem Quecksilber bei Hunden Eiterung ohne Bacterien hervorzurufen. Aehnliche Resultate erzielte Kaufmann[2]) unter Schmiedeberg mit dem Digitoxin. Behring[2a]) gelang dasselbe bei subcutaner Einspritzung von sterilem Cadaverin an Kaninchen.

Eine weitere Bestätigung der Resultate von Grawitz und de Bary lieferte de Christmas[3]). Nach diesem Forscher erregen local reizende Substanzen ebenfalls selbst nach der Sterilisation noch Eiterung, und zwar leicht bei Hunden, aber sehr schwer bei Kaninchen. Die Eiterung ist nach ihm eine Reaction der Gewebe gegen gewisse chemische Substanzen, mögen diese durch lebende Keime oder durch reine chemische Vorgänge erzeugt werden. Daher wirken Abkochungen von Staphylococcus aureus auch noch, wofern sie nur genügende Mengen von Ptomatinen enthalten.

Dem entsprechend macht A. Fränkel[4]) die Angabe, dass bei Kaninchen Injection von ptomatinfreien Staphylococcen und Streptococcen selbst in grossen Mengen in Hauttaschen nichts schadet oder höchstens eine minimale Eiterung bedingt; dass dagegen bei Zusatz von Crotonöl sofort die heftigste Eiterung erfolgt.

In Zweifel gezogen wurden die obigen Ergebnisse dagegen von A. Nathan[5]), der bei Hunden nach Subcutaninjection von Ammoniak, Silbernitrat und von Terpentinöl die Eiterung nur inconstant auftreten sah und sie auf eingedrungene Mikroorganismen bezieht, die bei Aussaat in Reagenzgläsern nicht zur Entwicklung kommen.

Auf die Einwände aller weiteren Autoren gegen Grawitz und de Bary einzugehen halte ich nicht für nothwendig. Das Crotonöl spielt bei keinem dieser Einwände eine Rolle.

Neue Versuche, welche Grawitz mit Bartscher[6]) und mit Kracht angestellt hat, haben ergeben, dass keine einzige der beim

---

[1]) Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie Bd. **37**, 1888, p. 737.
[2]) Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. **25**, 1889, p. 397.
[2a]) Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 32.
[3]) Annales de l'institut Pasteur Vol. **2**, 1888, Nr. 9.
[4]) Wiener klinische Wochenschrift 1888, Nr. 30—32.
[5]) Langenbeck's Archiv Bd. **37**, 1888, p. 875.
[6]) Virchow's Archiv Bd. **116**, 1889, p. 116.

Menschen im Eiter gewöhnlich getroffenen Coccen bei den Versuchsthieren als specifische Entzündungserreger aufzufassen sind; es gehören vielmehr unbedingt noch Ptomatine oder andere dem Organismus nachtheilige Chemikalien dazu, um Eiterung zu erregen, wie z. B. Crotonöl.

Gegenüber den Einwänden, welche gegen seine und de Bary's Arbeit betreffs der Eiterung durch bacterienfreie chemische Reizung von Christmas, Nathan u. A. erhoben worden sind, hat Grawitz neue Versuche angestellt, welche ergaben, dass das dem Terpentineiter anhaftende Oel nicht die geringste Hemmung auf das Wachsthum von wirklich im Eiter vorhandenen Coccen ausübt, sowie dass der bei Hunden durch Terpentinölinjection entstandene Eiter sich bei Anwendung jeden Verfahrens als keimfrei erwiesen hat. Das Gleiche lässt sich vermuthlich ebenso sicher für den Crotonöleiter nachweisen.

Keimfreier Hundeeiter wirkt, der Nährgelatine selbst in nur in geringer Menge zugesetzt, wachsthumshemmend auf die Eitercoccen, und reiner concentrirter keimfreier Eiter tödtet die Mikroorganismen. Beim Absterben der Eitercoccen in Abscessen kommt nicht nur die schädigende Wirkung des Eiters in Betracht, sondern auch die Metschnikoff'sche Phagocytose.

Damit schliesse ich meine Uebersicht der Literatur dieser Frage. Meine eigenen Versuche über die phlogogene Wirkung des Crotonöls werden weiter unten zur Sprache kommen.

3. Toxikologische Casuistik.

Schon das blosse Arbeiten und Hantiren mit den Samen von Croton Tiglium (Einpacken, Schälen, Pulverisiren) ist durch den dabei eingeathmeten oder verschluckten Staub nicht ohne Gefahr für die Arbeiter, indem heftige Reizung und Entzündung der Conjunctiva, der Schleimhaut der Nase, des Mundes bis in den Rachen, ja bis in die Trachea hinab bewirkt wird.

So erzählt Pereira[1]), dass ein Arbeiter, welcher 8 Stunden lang mit dem Ausschütten von Säcken mit Crotonsamen beschäftigt war, zuerst Brennen im Munde, der Nase und den Augen bekam, dann Schmerz in der Magengegend verspürte, dann, von Schwindel befallen, zusammenstürzte. Er befand sich in einem Zustande von Collaps; die Haut war kalt, die Pupillen erweitert, der Athem kurz und beschleunigt, der Puls klein, 85 pro Minute, die Magengegend heiss, gespannt, schmerzhaft. Er klagte über Taubsein der Zunge, Schmerzen im Kopf und im Epigastrium, die noch durch mehrere Tage andauerten. Durchfall trat nicht ein, welche letztere Erfahrung nach Schauenstein wohl die Behauptung zweifelhaft erscheinen lässt, dass blosses Riechen an dem Oele oder dem Samen schon Purgiren hervorrufen könne.

Da die Samen bei uns eine ärztliche Anwendung kaum haben, sind Vergiftungen durch sie höchst selten.

Schon der Genuss von 1—2 Samen bewirkt nach Maschka

---

[1]) J. Maschka, Handbuch der gerichtlichen Medicin, Bd. 2, 1882 (Schauenstein) p. 590.

heftige Schmerzen im Unterleibe und reichliche Darmentleerungen. Dazu stimmt freilich nicht, dass nach Polak[1]) im Gilan'schen Marschlande die Einwohner häufig 2—3 Samenkörner als Abführmittel einnehmen, ohne danach zu erkranken. Die Menschen müssen dort viel unempfindlicher gegen das Mittel sein als wir. Nach Maschka genügen 8—16 Körner, um Hunde in wenigen Stunden zu tödten. 30 Körner tödteten binnen wenigen Tagen ein Pferd.

Häufiger ist es das Crotonöl, welches bei unvorsichtigem ärztlichen Gebrauche Veranlassung zu Vergiftungen geben kann und auch schon mehrfach gegeben hat. In der That sind es meist medicinale Vergiftungen, sei es durch Gebrauch zu grosser Dosen oder durch Verwechslung, indem aus Irrthum das für äusserliche Anwendung verordnete Crotonöl innerlich genommen oder statt eines anderen Medicamentes (einmal statt Leberthran) genossen wurde. Hierher gehören Fälle, wie der von Orfila berichtetete oder der von Adams, wo ein crotonölhaltiges Liniment getrunken wurde. Beide werden noch besprochen werden.

Auch der von Taylor erzählte, im Jahre 1838 in Oxford vor dem Gerichte verhandelte Fall der Tödtung eines Pferdes durch die zu grosse Dosirung des verordneten Crotonöls durch einen Thierarzt ist hierher zu rechnen. Es waren in diesem Falle 15 Tropfen verabreicht worden, und das Pferd, an dem die Schleimhaut des Maules geschwellt war und sich ablöste, ging unter grossen Schmerzen zu Grunde. Es hatte aber wahrscheinlich schon früher und vielleicht grössere Gaben Crotonöls eingegossen erhalten, denn 15 Tropfen scheinen doch kaum genügend, den Tod eines Pferdes zu verursachen, da nach Wilmer 29—30 Tropfen ohne Nachtheil bei Pferden gegeben werden können. Vgl. darüber auch S. 33.

Zu absichtlicher Vergiftung werden Crotonpräparate höchst selten angewandt. Hierher gehört eine von d'Acosta stammende Notiz, welche sich bei Clusius[2]) findet: „Improbae mulieres illarum provinciarum (Indiae) suis maritis parum aequae quatuor grana sive nucleos (Crotonis Tiglii) edendos praebent, ut eos interimant.“ Ob sich seit dem Jahre 1605, wo diese Zeilen niedergeschrieben wurden, die Verhältnisse des ehelichen Lebens in Indien gebessert haben, ist mir nicht bekannt.

Ein weiterer solcher Fall wird von Mayet und Hallé[3]) berichtet. In Verviers wurde 3 Personen Crotonöl in der absonderlichen Weise beizubringen versucht, dass ihnen beim Abendessen grosse Erdbeeren aufgetischt wurden, deren Stiel ausgerissen worden war, und in die dadurch entstandene Höhlung war Crotonöl getropft worden. Jeder der drei ass nur eine Erdbeere; dennoch trat bei zweien von ihnen Brechreiz, Erbrechen und Durchfall auf, während der Dritte mit blossem Brennen im Munde und leichter Uebelkeit davon kam. Versuche zeigten, dass man auf diese Weise in eine Erdbeere etwa 0,2 g Crotonöl einbringen kann.

Den ältesten Fall einer zufälligen Vergiftung durch Croton,

---

[1]) Persien, das Land und seine Bewohner, Bd. 2, 1865, p. 220.
[2]) l. c. p. 292.
[3]) Annal. d'hygièn. publ. 1871, jan.

und zwar durch die Samen, berichtet Geoffroy[1]). Bei einem Spaziergang auf den Cap-Verdischen Inseln fand er und seine Begleiter an den Zweigen reife Früchte hängen, welche sie für Mandeln hielten und assen. Sie schmeckten ihnen allen recht gut, aber nach 2 Stunden trat bei allen heftiges Erbrechen auf. Nur einer, welcher einige Schluck Schnaps getrunken hatte, blieb verschont, und deshalb tranken sie nun alle Schnaps und wurden allmälig wieder hergestellt. Die giftige Frucht wurde als die von Croton Tiglium bestimmt.

Von den tödtlich verlaufenen Fällen von Crotonvergiftung, welche genauer bekannt geworden sind, ist folgender unter den älteren der bemerkenswertheste.

Es ist dies der von Orfila[2]) beschriebene Fall, in welchem es sich um einen Typhuskranken in der 4. Woche handelte. Der Kranke nahm aus Versehen 10 g zu Einreibungen in den Unterleib bestimmten Crotonöls. 3/4 Stunden nachher fand ihn Orfila in folgendem Zustande: Die Haut war kalt und von kaltem Schweiss bedeckt, der Puls sehr schwach, die Respiration mühsam, die Fingerspitzen und Hände, der Umkreis der Augen und die Lippen zeigten eine bläuliche Färbung, wie in dem algiden Stadium der Cholera; die Zunge fühlte sich kalt an. Der Magen war sehr empfindlich bei Berührung. Patient machte vergebliche Anstrengungen zu erbrechen. Alle Bemühungen, Erbrechen herbeizuführen, hatten nur den Erfolg, dass ein Auswurf von zähem Schleim zu Tage gefördert wurde, der sichtlich von Crotonöl gefärbt war. Mittlerweile nahmen die Vergiftungserscheinungen mit erschreckender Schnelligkeit zu. Sie mussten zum Theil wohl dem Schwächezustande des Patienten, in Folge seines Typhus zugeschrieben werden. Etwa 1 1/2 Stunden nach Einnahme des Oels erfolgten plötzlich ungeheuer reichliche Ausleerungen. Patient klagte über Schmerz längs der Speiseröhre und zeigte eine sehr heftige Empfindlichkeit des Leibes gegen Berührung. Die Haut wurde immer kälter, die Respiration mühsamer, die Cyanose dehnte sich über die ganze Körperfläche aus. Die Haut war schliesslich unempfindlich, und Patient starb 4 Stunden nach erfolgter Vergiftung unter asphyctischen Erscheinungen. — Die Section ergab keine Läsion der Magenschleimhaut, ausser einem geringen Grade der Erweichung; auch im Darm konnte ausser den für Typhus charakteristischen Ulcerationen keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Dr. Mauvezin[3]) berichtet folgenden Fall. Ein 6 Jahre altes, an Impetigo labii sup. leidendes Mädchen nahm aus Irrthum 3 g Crotonöl in einer Tasse Milchkaffee zu sich. Ausser über den abscheulichen Geschmack klagte das Kind nur über leichtes Brennen am Isthmus faucium. Bald darauf lebhafte Schmerzen im Epigastrium und 3/4 Stunden währendes Erbrechen, worauf 4stündiger, ruhiger Schlaf folgt, aus dem das Kind munter und mit Appetit erwacht. Die noch vorhandenen Schmerzen im Epigastrium schwanden nach dem Genuss einer Suppe völlig. Am folgenden Morgen war die Gesundheit wieder hergestellt. Im Ganzen waren zwei mässig copiöse

---

[1]) Dictionnaire des sciences médicales. Paris 1813, tome **7**, p. 411.
[2]) Traité de Toxicologie, Bd. **2**, 1843, p. 108.
[3]) Gaz. des hôp. 1869, p. 74; referirt nach Schmidt's Jahr. Bd. **145**, p. 21.

Stühle erfolgt. Das Crotonöl war von ausgezeichneter Wirkung und zog auf der Haut sofort Blasen. Ob die Suppe hier vielleicht antidotarisch gewirkt hat, bleibt unentschieden.

Dr. Smoler[1]) berichtet über folgenden Fall. A. F., 43 Jahre alt, Laborant, nahm aus Versehen statt Leberthran 1/4 Unze eines nicht chemisch reinen Crotonöls. Sofortiges heftiges Brennen im Schlunde und Magen; bald darauf profuse Diarrhöe. Die Zahl der Stühle betrug nach Aussage des Patienten 100. Der Kranke bot bei weiterer Beobachtung folgende Symptome. Die äussere Haut kühl, Hände und Zehen leicht cyanotisch; Pupillen gleich weit, Sinne intact; Sensibilität der Haut ungestört; Kältegefühl; Schwäche und Abgeschlagenheit. Die hintere Rachenwand leicht geröthet; Zunge mässig belegt; Puls klein, 64; Respiration mühsam und nicht beschleunigt; 12 Athemzüge in der Minute; normale, aber schwache Herztöne; Unterleib etwas aufgetrieben, bei Druck etwas empfindlich; Flüssigkeit in den Därmen nachzuweisen. Das Erbrechen hört auf, die Diarrhöe gleichfalls. Die Verordnung bestand in Folgendem: Mixtura oleosa mit Aqua laurocerosi, zum Getränk Milch und Mandelmilch. Ferner kalte Umschläge auf den Kopf, Klystire mit Opium und Eiswasser. Unter Fortsetzung der Behandlung, und ohne dass die Fortschritte der Genesung bemerkenswerthe Momente boten, wurde Patient nach 14 Tagen als geheilt entlassen.

Dr. Crothers[2]) beschreibt einen weiteren Fall. Eine phthisische Dame nahm aus Versehen einen Theelöffel voll Crotonöl und empfand augenblicklich heftige, brennende Schmerzen, worauf starkes Erbrechen eintrat. Magnesia, später Soda mit Milch, wurde gegeben. Darauf Besserung, der Puls fiel von 130 auf 90. Trotzdem erreichte der schon vorher vorhandene Collaps einen hohen Grad und machte die Anwendung von Aether, Wein und äusserer Wärme nothwendig. Am andern Morgen starker Schmerz im Unterleibe und Rectum; Fieber und mässiger Durchfall. Stärkeklystire mit Opium, Opium auch innerlich. Darauf schnelle und vollständige Heilung.

In dem schon erwähnten, von Mercer Adams[3]) berichteten Falle hatte ein 49jähriger Mann, der im Spitale zu Dumfries in Behandlung war, ein Liniment, welches neben Terpentinöl und Campher 13,5 g Crotonöl enthielt, irrthümlich als zu innerlichem Gebrauche bestimmt angesehen und auf einmal verschluckt. Nach wenigen Minuten empfand er heftiges Brennen im Munde und im Schlunde bis hinab in den Magen und bekam krampfhafte Erstickungsanfälle, so dass er in furchtbare Unruhe gerieth; heftiger Brechreiz stellte sich ein, aber erst nach längerer Zeit schmerzhaftes Erbrechen und intensiver Durchfall. Gereichte Brechmittel erwiesen sich wirksam. Er bot das Bild von hochgradigem Collaps, war blass, im Gesicht und an den Lippen cyanotisch, die Haut am ganzen Körper kalt, der Puls klein, fast unfühlbar. Allmählig hob sich die Herzthätigkeit und die Temperatur, die Entleerungen wurden seltener, heftige Schmerzen im

---

[1]) Allg. Wiener med. Zeitung Bd. **10,** 1860; referirt nach Schmidt's Jahrb. Bd. **106,** p. 289.

[2]) Dublin Press April 1852, ref. nach Schmidt's Jahrb. Bd. **78,** p. 164.

[3]) Schmidt's Jahrb. Bd. **90,** p. 295.

Unterleibe dauerten aber noch fort. Am 4. Tage wurde die Schleimhaut der Zunge und des Schlundes in Fetzen abgestossen; am 6. Tage konnte Patient als genesen betrachtet werden bis auf grosse allgemeine Schwäche, welche erst nach einiger Zeit endlich wich.

Unter dem Titel „Der Baunscheidtismus vor Gericht“ [1]) findet sich in der Litteratur ein Fall aus Baden beschrieben, der eine tödtliche Wirkung des Crotonöls bei äusserer Application wahrscheinlich macht. — Ein 70jähriger, dabei nicht hinfälliger Greis, Emphysematiker, liess sich einen Mann kommen, der während des deutsch-französischen Krieges von einem französischen Arzt das Baunscheidtiren erlernt hatte. Dieser machte über die ganze vordere Brustseite bis zum Nabel hinab, zu beiden Seiten der Wirbelsäule und an den Waden unzählige Einstiche und rieb sie sodann mit dem dazu gehörigen „scharfen Oele“ ein. Zwei Tage darauf starb der von keinem Arzte behandelte Kranke unerwartet, nachdem er seit der Operation das Bett nicht mehr verlassen, nicht mehr gegessen, sich im Bett herumgewälzt und über eine Last im Leibe geklagt hatte. Bei der gerichtlichen Section fand sich eine stark entzündliche Röthung der Serosa des Dünndarms mit starker Injection der Blutgefässe, die Schleimhaut gleichfalls hoch geröthet, geschwellt und von der Muscularis leicht zu trennen. Die Schleimhaut des Magens von gleicher Beschaffenheit; die Consistenz des Magens sehr mürbe, so das er am Pförtner einriss. Die Gerichtsärzte gaben darauf ihr Gutachten dahin ab, dass der Tod durch eine hochgradige und weitverbreitete frische Entzündung des Magens und Darmkanals erfolgt und diese durch einen von aussen durch die Haut beigebrachten Stoff (Crotonöl) entstanden sei. Das genannte scharfe Oel, oft auch als „Lebenswecker“ bezeichnet, ist nämlich ein Gemisch von Crotonöl mit irgend einem indifferenten fetten Oele.

Es braucht gegenüber diesem Falle, wo das äusserlich angewandte Crotonöl doch höchst wahrscheinlich die Ursache für die schweren Darmerscheinungen wurde, die Frage gar nicht näher erörtert werden, welche Beweise für oder gegen die Wirkung des Crotonöls von der intacten äusseren Haut aus vorliegen, da das Oel ja hier in Wunden gerieben wurde. Uebrigens ist es, wie Adolf Winter bei Besprechung des eben citirten Falles angiebt, bei den Thierärzten eine alte Erfahrung, dass Crotonöl durch (recht grobes) Einreiben in die äussere Haut (reflectorisch?) eine Wirkung auf den Darm äussert. Bei Pferden soll diese Application fast sicheren Erfolg haben.

Eine definitive Entscheidung des obigen so wenig genau beobachteten Falles ist natürlich nicht möglich; ich glaube jedoch, dass sowohl bei den baunscheidtirten Menschen wie bei den eingeriebenen Thieren die Hautläsionen eine Resorption von Oel nicht ganz unmöglich erscheinen lassen. Wie viel resorbirt werden muss, um toxisch zu wirken, lässt sich nicht feststellen, aber meine weiter unten anzuführenden Versuche mit Veneninjection werden zeigen, dass schon minimale Mengen vom Blute aus giftig wirken. Uebrigens ist es gerade, was den Menschen anlangt, beim Crotonöl nach Maschka

[1]) Aerztliche Mittheilungen aus Baden **4**, 1874; referirt nach Schmidt's Jahrb. Bd. **164**, p. 295.

oft sehr auffallend, dass verschiedene Individuen sehr verschiedene Empfindlichkeit für dasselbe zeigen; andererseits ist auch eine gewisse allmählige Gewöhnung an relativ grosse Dosen schon öfters beobachtet worden. So sah Cowan bei einem Erwachsenen nach 0,036 g unseres Oels die heftigsten Erscheinungen bis zum Collaps, allerdings schliesslich in Genesung ausgehend, auftreten. Derselbe Autor sah aber auch bei einem 4jährigen Kinde, welches durch Versehen einen ganzen Theelöffel voll Crotonöl erhalten hatte, die natürlich heftige Vergiftung in Genesung ausgehen. Fälle, in denen 2—4 g zwar intensive Vergiftungserscheinungen, aber nicht den Tod bewirkten, sind mehrere bekannt; ja in einem Falle soll selbst eine Dose von 15 g Crotonöl, statt Leberthran genommen, nur hochgradigen Collaps, aber nicht den Tod bewirkt haben.

Ein interessanter Fall von Crotonölvergiftung, begutachtet von der medicinischen Fakultät in Graz, findet sich bei Maschka[1]).

Bei einem 60jährigen Manne, welcher seit Jahren seinem Hausarzte als leberkrank galt, waren asthmatische Anfälle und endlich plötzliche Lähmung der rechten Körperhälfte eingetreten. Da mehrere Tage lang kein Stuhl erfolgte und die zur Herbeiführung desselben angewandten Mittel, wie Klystire und dergl., ohne Wirkung blieben, so versuchte der behandelnde Arzt zuerst durch Einreiben von Crotonöl auf Brust und Unterleib auf den Darm zu wirken, und als auch dieser Versuch fehlgeschlagen war, schritt der Arzt zur innerlichen Anwendung von Crotonöl, und zwar in folgender Weise. Er gab aus einem mit Crotonöl gefüllten Fläschchen in einen mit Olivenöl gefüllten Löffel 2—3 „schwache“ Tropfen Crotonöl und liess das Gemisch durch die Wärterin einflössen. Letztere erhärtete eidlich vor Gericht, dass es sich wirklich nur um 3 Tropfen gehandelt habe.

Schon 2½ Stunden nach dem Eingeben erfolgte reichliche dünnbreiige, dunkelbraune Stuhlentleerung, und der Kranke klagte über Schmerzen im Halse. Bald folgten ähnliche profuse Entleerungen, welche fast 10 Stunden hindurch rasch aufeinander erfolgten. Der Unterleib wurde aufgetrieben; bei Berührung desselben äusserte der fast bewusstlose Kranke durch Geberden heftigen Schmerz. Die ohnehin schon gesunkenen Kräfte verfielen rasch; es entwickelte sich Lungenödem und der Kranke starb 23 Stunden nach der Darreichung des Oeles. Die Darmentleerungen hatten schon 11 Stunden vorher aufgehört.

Der Fall wurde zur Kenntniss des Gerichts gebracht, und bei der 2 Tage nach dem Tode vorgenommenen Autopsie fanden sich an Brust und Unterleib zahlreiche mohnkorn- bis erbsengrosse, rothbraun gefärbte, rundliche Flecke, welche theils mit Krusten bedeckt waren, theils in ihrer Mitte eine stecknadelkopfgrosse Eiterpustel enthielten. In dem mässig blutreichen Gehirn war in der linken Grosshirnhemisphäre aussen vom Ventrikel ein apfelgrosser, breiig zerfliessender, dunkelgelblich gefärbter Herd. In der Lunge reichliches Oedem; die Aortenklappen verdickt und rigid. Ausgebreitete atheromatöse Processe in der Aorta. Leber verkleinert.

Der Magen enthielt eine geringe Menge bräunlicher Flüssigkeit;

[1]) Handbuch der gerichtl. Medicin Bd. 2, 1882, p. 585.

seine Schleimhaut aufgelockert, verdickt, schiefergrau pigmentirt. Die Gedärme schon von aussen intensiv geröthet; die Schleimhaut des ganzen Darmrohres geschwellt, dunkelroth; sein Inhalt stellenweise ganz blutig, stellenweise eine chocoladeartige Masse darstellend. Die Peyer'schen Plaques stark geschwellt.

Den letzten Fall von Crotonvergiftung beschrieb Prof. Hugo Schulz[1]) in Greifswald.

Er erfuhr durch Zufall von einem seiner Zuhörer, dass dieser während einer im Juli dieses Jahres von ihm gehaltenen Vorlesung von den zur Demonstration herumgegebenen Crotonsamen genossen und danach sehr intensive Wirkungen an sich wahrgenommen habe. Er bat den betreffenden Schüler, ihm so weit als möglich nähere Daten zur Verfügung zu stellen. Schulz veröffentlicht den Bericht, weil er zeigt, wie energisch selbst eine kleine Menge Crotonsamen unter gewissen Verhältnissen wirken kann.

„Um 8¼ Uhr Vormittags nahm ich von den herumgereichten Semina Tiglii einen Samen, biss etwa den 4. Theil davon ab und zerkaute ihn. Der Geschmack war anfangs nicht gerade unangenehm, nach einigen Secunden indes schon gleich dem einer ranzig gewordenen Wallnuss, worauf ich die zerkaute Masse ausspie. Nach etwa 5—10 Minuten, in welcher Zeit ich, um den Geschmack los zu werden, häufige Schluckbewegungen machte, bemerkte ich ein stark brennendes, kratzendes Gefühl auf dem hinteren Theile der Zunge und im ganzen Pharynx, verbunden mit einem Hitzegefühl daselbst.

„In den folgenden 15—20 Minuten merkte ich, wie die erwähnten Erscheinungen, gleichmässig fortschreitend, den Oesophagus hinab bis in den Magen gingen. Mit dem Eintritt in den letzteren stellten sich heftige, ziehende Magenschmerzen ein, die sich bis zur Unerträglichkeit steigerten. Ich muss bemerken, dass ich an jenem Morgen noch nichts genossen hatte. Dabei empfand ich das Gefühl der Uebelkeit, kalter Schweiss trat mir auf die Stirn, zum Erbrechen kam es indes nicht.

„Im Anschluss an die Magenschmerzen entwickelte sich stark vermehrte Darmperistaltik. Ich fühlte und hörte deutliches Kollern im Leibe. Bald stellte sich — es war gegen 9 Uhr — heftige Kolik und starker Stuhldrang ein.

„Aus der Vorlesung eilte ich direct nach Hause, musste aber bereits bei einem nahe gelegenen Wirtshause einkehren, da ich den Stuhldrang nicht länger aushalten konnte. Die Defäcation erfolgte äusserst rasch; sie war völlig wässerig. Um das brennende Gefühl zu beseitigen, genoss ich ein Glas Bier und ein Butterbrot, konnte dieses jedoch nicht verzehren, da sich wieder heftiger Stuhldrang einstellte. Auf dem weiteren Wege nach Hause musste ich abermals einkehren. Im Ganzen hielt die Wirkung bis Mittag an, so dass 9 oder 10 Darmentleerungen bis dahin erfolgten. Weitere Beschwerden empfand ich nicht."

Der betreffende Student war von grosser, kräftig gebauter Figur. Der Umstand, dass er am Morgen des Tages noch nichts zu sich genommen hatte, liess wohl die Crotonwirkung sich so rasch und

[1]) Therap. Monatshefte **3**, 1889, Febr., p. 89.

heftig entwickeln. Nach Schulz wiegen 100 Samen 24,2 g, also ein einzelner im Durchschnitt 0,25 g. Der 4. Theil eines Samens würde mithin 0,06 g wiegen. Natürlich ist in dem vorliegenden Falle jedenfalls nur ein minimaler Bruchtheil des in dem zerkauten Samenstück enthaltenen Crotonöls in Wirkung getreten, wohl aber daneben etwas Croton-Ricin.

4. Eigene pharmakologische Versuche.

a) Versuche mit Application per os.

Die an Thieren bisher geprüften Wirkungen des Crotonöls bei innerer Anwendung entbehren eines besonderen Interesses. Sie zeigen zur Evidenz, dass der thierische Organismus einen Rückschluss auf den menschlichen nur in sehr bedingter Weise gestattet, andererseits dass auch bei den einzelnen Thierspecies sich die grössten Unterschiede in der wirksamen Dosis bemerkbar machen. So blieben 20—30 Tropfen bisweilen bei Hunden ohne jeden Erfolg, während, wie S. 42 berichtet wurde, 15 Tropfen ein Pferd tödteten. Doch müssen die angestellten Versuche insofern mit Reserve aufgefasst werden, als niemals zu constatiren gewesen ist, wie viel von der wirksamen Substanz etwa durch Erbrechen wieder entfernt wurde. In dieser Beziehung sind die oben wiedergegebenen Versuche von Mayet und Hallé interessant, wo ein Hund mehrere Gramm reines Oel ertrug, während 0,2 g in Pillenform den Tod bis zum andern Morgen bewirkten. Doch wird angegeben, dass Kaninchen 7 Tropfen ohne irgend eine üble Folge ertrugen. Kaninchen erbrechen nicht, und die Unwirksamkeit des Oels muss daher bei ihnen auf im Organismus der Thierspecies liegende Gründe bezogen werden.

Nach diesen Vorbemerkungen gehe ich zu meinen eigenen Versuchen über, welche die Ergebnisse der früheren Forscher entweder bestätigen oder widerlegen sollten.

Zu diesen Versuchen benutzte ich erstens ungetheiltes Crotonöl, das bei der Behandlung mit einem Ueberschuss (von dem doppelten Volumen) absoluten Alkohols sich so verhielt, dass etwa die Hälfte des in Anwendung gekommenen Oels sich in der Kälte wieder ausschied. Ich nenne dieses Oel in meinen Versuchen der Kürze wegen „käufliches Crotonöl“. Zweitens wandte ich den in Alkohol löslichen Theil an, wobei immer absoluter Alkohol als Trennungsmittel benutzt wurde. Dieses Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „saures Crotonöl“. Drittens benutzte ich den indifferenten Theil des Crotonöls, der sich nur sehr schwer in Alkohol löst, und verwandte erst den Rest, der nach 3maligem Aufschütteln mit einem Ueberschuss absoluten Alkohols als darin unlöslich erhalten wurde. Dies Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „neutrales Crotonöl“. Viertens wurde von Prof. Kobert reine Crotonolsäure verwandt.

Versuch 1.

Ein junger Hase, 640 g schwer, erhielt 1 cc käufliches Crotonöl in Form einer Emulsion mit der Schlundsonde in den Magen. Tod nach 36 Stunden, ohne dass Durchfälle bemerkt worden waren, unter Lähmungserscheinungen.

Section. Der Magen stark ausgedehnt; von einer blutigen Flüssigkeit erfüllt; Schleimhaut in den oberen Partien, namentlich im Umkreis der Einmündung des Oesophagus, gelblich verfärbt; an den tieferen Partien herrscht ein braunschwarzer Farbenton. Im Dünndarm, in den oberen Partien, starke Injection und Hämorrhagien in die Schleimhaut. Diese Veränderungen nehmen nach unten zu an Intensität ab und verschwinden in der Mitte des Dünndarms ganz. Der Dünndarminhalt erscheint röthlich verfärbt; im Blinddarm wohlgeformte consistente Fäces, ebenso im Dickdarm. Die letzteren Theile wiesen keine Veränderungen auf.

Versuch 2.

Ein junger Hase, 740 g schwer, erhielt 0,5 cc sauren Crotonöls in Form einer Emulsion. Tod in 4 Tagen unter Mattigkeit, ohne dass Durchfälle aufgetreten wären.

Section. In den oberen Partien des Dünndarms einzelne Stellen, an denen die Schleimhaut stark geschwellt ist und Hämorrhagien zeigt. Die so veränderten Stellen nehmen grössere und kleinere Partien ein; zwischen ihnen Strecken, wo die Schleimhaut nur mässig geschwellt ist und mehr blass erscheint. 20 cm vom Pylorus entfernt beginnt eine Röthung, Schwellung und Ecchymosirung der Schleimhaut, die sich über 10 cm ausdehnt. Der Blinddarm und der Processus vermiformis bieten keine Veränderungen. Compacter Darminhalt in den unteren Partien; in den oberen flüssiger, nicht blutig verfärbter Inhalt. Im Magen leichte gelbliche Verfärbung der Schleimhaut, sonst keine Veränderung.

Versuch 3.

Kaninchen von 1500 g erhielt 3 Tropfen käufliches Crotonöl in Emulsion durch die Schlundsonde. Tags darauf compacte Darmentleerung, sonst keine Erscheinungen, ungestörter Appetit. — Nach 2 Tagen erhielt das Thier 6 Tropfen in Emulsion. Keine Erscheinungen im Laufe dreier Tage. Das Kaninchen erhielt jetzt 12 Tropfen in Emulsion durch die Schlundsonde; im Laufe zweier Tage keine Erscheinungen. Ebenso blieben 24 Tropfen, in derselben Form und Weise beigebracht, ohne jede Wirkung. Das Thier frisst gut und zeigt auch nicht die geringste Veränderung in seinem Wesen, obwohl es noch 8 Tage weiter beobachtet wurde.

Diese Versuche zeigen, dass Hasen gegen das Oel sehr empfindlich, Kaninchen aber unempfindlich sind.

Versuch 4.

Aus dem neutralen, dem sauren und dem käuflichen Crotonöl wurden Pillen bereitet, deren jede je 50 mg des entsprechenden Oels enthielt. Von diesen Pillen erhalten 3 Hühner, jedes von einer Sorte, an 2 aufeinander folgenden Tagen je 5 Pillen, und darauf an 3 Tagen hintereinander je 10, dann an 2 Tagen je 20, schliesslich je 30 Pillen, d. h. also binnen 2 Tagen 3,0 mg Oel.

Das Huhn, welches das neutrale Oel erhalten hatte, zeigte bis zuletzt gar keine Erscheinungen; das Huhn, welches käufliches Oel erhalten hatte, bekam nach der letzten Dosis Durchfälle; das dritte, mit den aus saurem Oel bereiteten Pillen behandelte, bekam schon nach 3 Mal 20 Pillen starke Durchfälle, die durch die letzte Gabe von 30 Pillen in hohem Masse gesteigert wurden, und starb 2 Tage nach der letzten Fütterung.

Section. Im Dünndarm eine 30 cm lange Strecke, wo die Schleimhaut diffus geschwellt und geröthet ist und zahlreiche punktförmige Hämorrhagien zeigt.

Dieser Versuch zeigt, dass Hühner gegen die Crotonwirkung sehr unempfindlich sind, so dass man mit dem neutralen Glycerid überhaupt keine Vergiftung erzielen kann.

Versuch 5.

Katze, 2650 g schwer, erhält 5 Tropfen saures Oel durch eine Oesophaguswunde in den Magen; darauf Unterbindung des Oesophagus, um das Erbrechen zu verhüten. Es stellen sich die schwersten Würgbewegungen ein, die Stunden hindurch dauern. Es erfolgt keine Darmentleerung bis zum Tode, der nach circa 15 Stunden eintritt.

Section. Der Magen, von rothgefärbter Flüssigkeit erfüllt, zeigt durchweg intensive Entzündung; die Falten sind stark geröthet und geschwellt, die Schleimhaut ist in grösserer Partie braunschwarz verfärbt. Die oberen Theile des Dünndarms zeigen Schwellung und Röthung der Schleimhaut; der Dickdarm zeigt stark ausgeprägte Entzündungserscheinungen; die Schleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten Epitheldefecte; massenhaft Hämorrhagien, theils fleckweise, theils punktförmig. Die Lungen zeigen stellenweise Infarctbildung und Infiltrationen, sowie enormes Emphysem, welches offenbar frisch ist.

Versuch 6.

Eine Katze, 3595 g schwer, erhält 5 Tropfen saures Crotonöl. Oesophagus und Pylorus werden sodann unterbunden. Tod nach 12 bis 14 Stunden.

Section. Der Magen zeigt eine nur mässige Entzündung; der Dünndarm ist völlig intact, der Dickdarm dagegen deutlich entzündet. Das Oel war völlig resorbirt.

Versuch 7.

Katze, 4300 g schwer, erhält 10 Tropfen saures Crotonöl: Oesophagus und Pylorus werden sodann unterbunden. Tod nach circa 14 Stunden. Keine Durchfälle.

Section. Magen in enormer Weise angeätzt; die Schleimhaut zeigt stellenweise Defecte, so dass die Muscularis frei liegt; der Entzündungsprocess hat an einigen Stellen sogar die Muscularis noch durchsetzt und die Serosa in Mitleidenschaft gezogen; diese zeigt hier massenhafte, dicht stehende, punktförmige Hämorrhagien. In anderen Partien ist die Schleimhaut braunschwarz verfärbt, weiterhin diffus geröthet und geschwellt. Die braunschwarze Verfärbung findet sich namentlich in der Gegend des Pylorus. Der Mageninhalt von einer braunrothen Flüssigkeit gebildet. Der Dünndarm zeigt keine Veränderung, der Dickdarm aber in der Ausdehnung von 3 cm Schwellung, Röthung und Hämorrhagien.

Versuch 8.

Katze, 3500 g schwer, erhält 45 Tropfen neutrales Crotonöl durch den nachträglich unterbundenen Oesophagus. Da im Laufe von 48 Stunden keine Erscheinungen und also auch kein Durchfall sich bemerkbar machen, wird das Thier getödtet.

Section. Keine Veränderungen im Magen, Dünn- und Dickdarm, obwohl alles Oel resorbirt ist.

An Hunden habe ich keine Versuche angestellt, da ich die auch dort nöthig gewesene Unterbindung des Oesophagus scheute.

Versuch 9.

Ein junges Schaf von über 5 kg Gewicht erhielt 2,5 g saures Crotonöl. Am andern Morgen, nach 24 Stunden, heftige Durchfälle. Dieselben dauern 7 Tage hindurch an, worauf völlige Wiederherstellung eintritt.

Versuch 10.

Ein Schaf von ähnlichem Gewicht erhielt in Form einer Emulsion 5 g neutrales Crotonöl. Im Laufe von 6 Tagen keine Erscheinungen.

Versuch 11.

Eine junge Ziege von 3400 g erhält 5,5 g saures Crotonöl in Milch gerührt per os durch die Schlundsonde und bekommt nach 12 Stunden Durchfall, der nie ganz wässerig oder gar blutig wird, aber eine ganze Woche andauert. Fresslust während dieser Zeit nur wenig vermindert. Alsdann völlige Erholung. 3 Wochen später erhält dieselbe Ziege, welche jetzt 4300 g wiegt, 6 g desselben sauren Oels unter 200 cc Milch vorgesetzt und säuft die ganze Portion spontan aus. Der Erfolg wie das vorige Mal, d. h. es besteht eine Woche lang dünnbreiiger Stuhl, dann Erholung.

Versuch 12.

Eine Ziege von 4100 g erhält 1,0 g Crotonolsäure eigener Darstellung unter 300 cc Milch gerührt vorgesetzt und säuft sie, trotzdem der Magen ziemlich voll ist, doch spontan aus. Sie zeigt danach schon nach 1 Stunde Zeichen heftigen Unwohlseins und entleert sehr bald dünnen Koth. Dies dauert 2 Tage an; dann wird sie wieder munterer, verlangt nach Futter und hat nach noch 7 Tagen wieder normalen festen Koth.

Versuch 13.

Ein Igel von 450 g erhält 50 mg der freien Crotonolsäure unter Milch vorgesetzt und säuft sofort die Hälfte (circa 40 cc) und über Nacht den Rest aus und bleibt ganz gesund.

Versuch 14.

Ein Igel von 480 g erhält Morgens 10 Uhr 250 mg freie Crotonolsäure unter 50 cc Milch vorgesetzt und säuft das ganze Quantum binnen 2 Stunden aus. Bis zum Abend nichts Abnormes wahrnehmbar, aber am anderen Morgen hat er flüssige Darmentleerungen. Annahme von Nahrung wird verweigert. Am folgenden Tage ist er so matt, dass er sich nicht mehr rollen kann; der Durchfall besteht noch immer. Am 4. Tage lässt der Durchfall nach, es erfolgt jedoch Abends unter Schwächeerscheinungen der Tod.

Section. Dünndarm an vielen Stellen stark geröthet; Inhalt in allen Darmtheilen flüssig. Magen und Dickdarm kaum verändert.

Vorstehende Versuche, welche sich auf Hasen, Kaninchen, Katzen, Schafe, Ziegen, Igel und Hühner erstrecken, sind geeignet für die schon referirte Beobachtung, dass das Crotonöl auf den Darm der Thiere eine ungleich geringere Wirkung zeigt, als auf den des Menschen, neue Daten zu liefern. In der Mehrzahl dieser Versuche gelang es mir überhaupt gar nicht, Abführung zu erzielen, und wo es mir gelang, waren die angewandten Dosen so gross, dass sie in gar keinem Verhältniss zu denen standen, die beim Menschen zur Erzielung des stärksten Effects genügend sind. In dem abweichenden anatomischen Bau, der ungleich geringeren Empfindlichkeit der Darmschleimhaut, in der abweichenden Beschaffenheit ihrer Secrete oder ihrer Nervenapparate müssen die Gründe für dieses abweichende Verhalten des thierischen Darmes gegenüber dem des Menschen gesucht werden. Es handelte sich in meinen Versuchen fast stets um toxische Dosen, die am meisten geeignet erscheinen mussten, die Möglichkeit des Zustandekommens einer Wirkung in dem Sinne, wie sie beim Menschen nach den kleinsten arzneilichen Gaben eintritt, am Thiere zu zeigen. Wo hierbei Durchfälle eintraten, ergab die Section Entzündungserscheinungen am Darm und Magen; diese waren überall vorhanden, wo saures oder käufliches Crotonöl, oder gar freie Crotonolsäure in Anwendung kamen, während Durchfälle nach den Oelpräparaten meist ausblieben. Hingegen hatte

das neutrale Oel, dessen Wirksamkeit an Menschen durch besondere Versuche noch nachträglich constatirt wurde, am Thier nie einen Effect; weder traten Durchfälle ein, noch machten sich Entzündungserscheinungen bemerkbar. Es ist aus diesem Verhalten ersichtlich, dass durchaus kein Anhaltspunkt dafür vorhanden ist, die Durchfälle lediglich von entzündlichen Reizungen der Darmschleimhaut abhängig zu machen, da trotz des entzündlichen Reizes meist keine Durchfälle erfolgt waren. Vielleicht unterstützt nur die entzündliche Reizung das Zustandekommen der Durchfälle, was die nach beiden Richtungen hin negativen Erscheinungen des Oels bei Anwendung neutralen Crotonöls erklären würde. Die innerliche Anwendung des Crotonöls am Thiere scheint auf Grund meiner Versuche jedenfalls nicht im Stande zu sein, die Frage nach der Art der Wirkung des Crotonöls bei Menschen genügend zu lösen. Hier können die Erscheinungen der Reizung doch nie den Grad erreichen, wie in obigen Versuchen am Thiere, wo sie gleichwohl in der Mehrzahl von keiner abführenden Wirkung begleitet waren; hier ist auch das neutrale Oel im Stande, in gleicher Weise Abführung zu bewirken wie das käufliche Crotonöl.

Die eigenthümliche Vertheilung der Entzündung in Versuch 5 veranlasste die nachfolgenden Versuche mit Unterbindung des Oesophagus und Pylorus. Es schien nämlich die starke Entzündung des Dickdarms, während der Dünndarm bis auf seine oberen, an den Magen grenzenden Partien völlig normale Verhältnisse bot, zu der Meinung zu berechtigen, es könne sich um eine Resorption und nachträgliche Ausscheidung des Entzündung erregenden Bestandtheils des Crotonöls handeln. Bestätigte sich diese Vermuthung, so lag es nahe ferner zu schliessen, dass auch die Application ins Blut, wie sie theils mit positiven, theils mit negativen Resultaten ausgeführt worden ist, eine Wirkung auf den Darm äussern würde. Die starke Anätzung des Magens in obigem Versuch schien die Möglichkeit einer Resorption nahe zu legen. Die folgenden 2 Versuche bestätigen die Annahme; es fanden sich in beiden Fällen ausgeprägte Entzündungserscheinungen im Dickdarm. Es ist oben angeführt worden, dass die Versuche mit intravenöser Application des Crotonöls, wie sie bisher angestellt worden sind, nicht geeignet erschienen, die Frage zu entscheiden, ob das Crotonöl bei dieser Application eine specifische Wirkung auf den Darm zeige. Es musste mir darum zu thun sein, die augenfälligen Fehler des Experiments, die die Ergebnisse jener Versuche als durchaus zweifelhaft erscheinen liessen, zu vermeiden. — Zeigte sich bei intravenöser Application ein charakteristisches Verhalten des Darmcanals, so konnte weiterhin gehofft werden, bei dieser Anwendungsweise auch eine Erklärung für das Zustandekommen der Wirkung zu gewinnen, denn zu der üblichen Erklärung, das Crotonöl wirke in Folge der Reizung der Darmschleimhaut abführend, passt doch die Thatsache ganz und gar nicht, dass bei stärkster Reizung und Entzündung meist jede abführende Wirkung in den Versuchen ausblieb.

b) Intravasculäre Versuche an Warmblütern.

Diese Gesichtspunkte mussten mich dazu veranlassen, Versuche mit Application des Crotonöls ins Blut zu machen. Dabei musste ich in erster Linie versuchen, die Experimente so viel als möglich ihrer deletären Nebenwirkung zu entkleiden. Die Schwierigkeiten, die sich dabei boten, waren, da es sich nur um kleine Oelmengen handeln konnte, gering. Ich konnte zwei Methoden versuchen: Lösung oder Emulsionirung des Oels. Der Aether als Vehikel erwies sich aber, wie bekannt, durchaus nicht als indifferent; es erfolgten Thrombosirungen und die Thiere starben an der Aetherwirkung an sich. Auch Alkohol als Vehikel war wenig brauchbar. Die Versuche mit Emulsionen, die in den ersten Jahren stets mit Soda, später auch mittelst Gummi arabicum hergestellt wurden, riefen zwar Fettembolien der Lungen hervor und tödten gleichfalls an sich, aber doch nur, wenn man zu schnell oder zu viel injicirt oder wenn die Emulsion schlecht ist. Gute Versuche konnte ich auch mit der Lösung des crotonolsauren Natriums in Wasser anstellen, obwohl natürlich auch hier wieder bei zu viel der Substanz die Seifenwirkung an sich störend wirken kann. Die Resultate meiner Versuche, die gefundenen anatomischen Veränderungen, sollen aber auch nur insofern für die Wirkung des Crotonöls für charakteristisch gehalten werden, als sie ihre Erklärung in der Wirkung des Vehikels oder der Form der Anwendung nicht finden.

Der Natur der Sache nach zerfallen die Versuche dieses Kapitels in solche mit neutralem Oel, mit käuflichem, mit saurem Oel und mit Crotonolsäure, resp. deren Alkalisalzen.

1. Versuche mit Injection von neutralem Oel mussten voraussichtlich am wenigsten giftig wirken, und erforderten daher die relativ grösste Menge von Substanz. Aus Gründen, welche später klar gemacht werden sollen, bringe ich gerade diese Versuche zuerst.

Versuch 15.

Eine Katze von 3200 g erhält 0,2 g eines von Prof. Kobert selbst dargestellten neutralen Crotonöls, mit Gummi arabicum und Zucker sehr gut emulgirt (zu 2 cc Flüssigkeit), langsam in die Jugularvene. Es erfolgt keine Vergiftung, nur frisst das Thier, vielleicht in Folge der heilenden Wunde, in den ersten 24 Stunden nichts. Selbst bei 14tägiger Beobachtung tritt weder Dyspnöe, noch Durchfall, noch sonst etwas Krankhaftes ein.

Dieser Versuch zeigt, dass 62 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Thier von Katzen selbst bei Injection in die Halsvene ohne Störungen vertragen werden.

Versuch 16.

Eine Katze von 2535 g erhält 0,15 g neutrales Crotonöl, in 1 cc Aether gelöst, langsam in die Arteria femoralis in peripherer Richtung gespritzt. Gleich danach losgebunden, ist sie etwas trunken,

zeigt aber 3 Tage lang keine Crotonwirkungen. Alsdann stirbt sie an den Folgen des operativen Eingriffs am Bein.

Section. Darm und Magen ganz normal; ebenso auch die Lungen.

Dieser Versuch zeigt, dass 60 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Thier bei Katzen auch vom Arteriensystem aus keine Crotonvergiftung hervorrufen.

Versuch 17.

Ein Schaf von 15 kg erhält 0,05 g neutrales Crotonöl in ätherischer Lösung in eine kleine Fussvene und bleibt ganz gesund. Nach 3 Tagen erhält es daher 0,1 g ebenso. Wieder keine Wirkung. Nach 3 Tagen erhält es 1,0 g ebenso und bleibt abermals selbst bei 8tägiger Beobachtung gesund.

Dieser Versuch zeigt, dass die enorme Dose von 133 mg neutrales Crotonöl pro Kilo Schaf vom Blute aus vertragen wird, selbst wenn man sich des anerkannt schlechten Vehikels, des Aethers, bedient.

Da die in den folgenden Abschnitten zu besprechenden Versuche es stets mit Dosen unter 133 mg pro Kilo Thier zu thun haben, so können wir schon im Voraus uns klar machen, dass alle dort zu besprechenden Symptome nicht auf das Vehikel, auch nicht auf mechanische Wirkungen des Oels zu beziehen, sondern als die eigentliche Crotonwirkung aufzufassen sind.

Meine Versuche 15—17 würden jedoch an Interesse sehr einbüssen, wenn ich nicht auch den Nachweis hätte führen können, dass das benutzte neutrale Oel wirklich Crotonglycerid war und nicht etwa irgend ein indifferentes Oel. Zu diesem Behufe verrieb ich beide zu den Versuchen benutzte Sorten, die von mir und die von Prof. Kobert dargestellte, mit frischem Ochsenpancreas und liess die zu Anfang ganz geschmacklose Verreibung 24 Stunden bei 30° C. stehen. Während dieser Zeit hatte sich ein ganz charakteristischer, äusserst nachhaltig kratzender Geschmack eingestellt. (Die weitere Isolirung der kratzenden Substanz daraus wird weiter unten noch besprochen werden.) Auch der folgende Versuch diente demselben Zwecke.

Versuch 18.

1 cc neutrales Crotonöl wird mit 2 cc nicht zersetztem, filtrirtem Pancreasauszug, welcher an sich ohne Wirkung war, 20 Minuten lang verrieben; die entstandene Emulsion wird unter tropfenweisem Wasserzusatz auf 10 cc gebracht und von dieser Menge einer Katze von 3450 g eine halbe Pravaz'sche Spritze voll, entsprechend nicht über 0,05 g Oel, sofort, aber langsam injicirt, und zwar in die Arteria femoralis in peripherer Richtung. Die Symptome nach dem Losbinden des Thieres waren folgende. Zuerst bestand 40 Minuten lang Dyspnöe und Myosis, und es gingen einmal compacte Fäces ab. Alsdann kam es zu anfallsweise auftretenden heftigen Schmerzen, anscheinend im Unterleibe, denn derselbe war sehr druckempfindlich. Bei jedem Paroxysmus krümmte sich das Thier und heulte. In den Pausen lag

es wie betäubt. Dieser Zustand hielt fast 36 Stunden an. Zuletzt wurde der Betäubungszustand ein dauernder und in demselben starb das Thier. Durchfall war nicht eingetreten.

Section. Magen und Dickdarm normal; im Dünndarm ist das unterste, etwa 30 cm lange Stück, auffallend geröthet und geschwellt. Die Schleimhaut zeigt hier mehrere ihres Epithels beraubte Herde. In den Lungen zahlreiche Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass, wenn man das fettspaltende Pancreasferment mit dem neutralen Crotonöl einspritzt, im Blute ein Freiwerden von Crotonolsäure erfolgt, welche sich verseift und nun Erscheinungen macht, die wir gleich als für nicht neutrales Crotonöl charakteristisch kennen lernen werden.

2. Versuche mit Injection von käuflichem Crotonöl in das Gefässsystem wurden in grosser Anzahl ausgeführt. Ich erwähne davon die folgenden.

Versuch 19.

Katze, 3200 g schwer, erhält 0,025 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion zur Vermeidung von Lungenembolien in die Arteria femoralis. 2 Minuten nach der Injection ist die Respiration 47 pro 1 Viertelminute, doch sinkt sie im Laufe von 10 Minuten auf 25. Der Puls in der gleichen Zeit 28. Vom Halter abgebunden und auf den Fussboden gesetzt, steht die Katze unbeholfen da, beginnt zu zittern, legt sich hin; Nasenflügelathmen, sichtbare Dyspnöe, dann richtet sie sich auf, macht unbeholfene Fluchtversuche, taumelt dabei und legt sich wieder hin. Die Pupillen sind ad maximum verengt; eine Kothentleerung tritt ein. Klägliches Geheul zeitweilig. Die Empfindlichkeit der äusseren Haut scheint herabgesetzt oder die Empfindungsleitung verlangsamt. Kneipen des Schwanzes bringt erst nach Verlauf von Secunden Schmerzensäusserung hervor. Diese Erscheinungen dauern 30 Minuten. Die Dyspnöe hat dann aufgehört; die Katze macht kräftige Fluchtversuche; die Pupillen wieder sichtbar, doch noch nicht von normaler Weite. Es stellt sich jetzt eine ausgesprochene Somnolenz ein; in den Käfig gesetzt, legt sich die Katze sofort zum Schlafen hin. In der Nacht, also nach 12—15 Stunden, erfolgt der Tod. Ausser der bald nach der Injection beobachteten Entleerung compacter Fäces waren bis zum Abend keine Durchfälle erfolgt; doch ergiebt die Besichtigung des todten Thieres eine Beschmutzung der Hinterbeine mit blutigem Koth. Es haben also in der Nacht blutige Durchfälle in mässiger Anzahl stattgefunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien mässigen Grades; am Pericardium keine Hämorrhagien. Die Organe des Bauches bieten keine Veränderungen bis auf den Darm. Dieser aber ist vom Pylorus bis zum Rectum hin in grober Weise verändert. In ganzer Ausdehnung dieser Strecke ist die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms diffus geschwellt. Im Gebiete dieser diffusen Schwellung findet sich, ebenfalls diffus, eine Röthung, welche im Allgemeinen der Höhe der Falten entspricht und dem ganzen Darm ein rothes, geflecktes Aussehen giebt, welches continuirlich von oben bis unten reicht; nur die

zwei unteren Drittel des Rectums sind frei. An mehreren Stellen, namentlich im mittleren Drittel des Dünndarms ist der Process nicht auf dem Stadium der Röthung und Schwellung stehen geblieben, sondern es ist hier zur ausgedehnten Epithelnecrose gekommen, und man sieht auf der gerötheten Schleimhautoberfläche weisse Fetzen necrotischen Gewebes. Die in der Gegend des Duodenums liegenden Mesenterialdrüsen sind markig infiltrirt und bedeutend vergrössert, zeigen jedoch keine Hämorrhagien. Der Darminhalt ist durchweg bluthaltig.

Versuch 20.

Katze, 2600 g schwer, erhält 0,05 g käuflichen Crotonöls in Form einer guten Soda-Emulsion in eine periphere Körpervene. Es erfolgt Verlangsamung des Pulses, enorme Dyspnöe, Tod nach 35 Minuten.

Section. In den Lungen ausgedehnte Hämorrhagien; in der Musculatur des Herzens gleichfalls Hämorrhagien. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 21.

Katze, 2485 g schwer, erhält 0,012 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. — Anfängliche Dyspnöe, die indessen keinen hohen Grad erreicht. Ausgesprochene Somnolenz. Zum Schlafen kommt es indessen nicht, augenscheinlich in Folge anfallsweise auftretender heftiger Schmerzen. Diese geben sich zu erkennen in wiederholtem Wechsel der Lage und Stellung; die Katze stemmt sich dabei mit den Beinen an die Wände des Käfigs, heult kläglich, beisst in die Eisenstäbe. Respiration 17 (in 1 Viertelminute). Auf solche Schmerzanfälle folgen dann wieder längere Pausen, wo die Katze ruhig und, wie es scheint, schläfrig daliegt. Die Schmerzanfälle treten etwa 2 Stunden nach erfolgter Vergiftung zum ersten Male auf. 4 Stunden nach erfolgter Vergiftung treten sie häufiger und anhaltender auf; die Katze krümmt sich und nimmt in Folge dessen ganz auffällige Stellungen ein; sie bohrt den Kopf in den Boden, hält ihn dort fixirt, beisst in den Sand und beschreibt mit dem Hintertheil unter fortwährenden Krümmungen und kläglichem Geheul Kreise um den am Boden fixirten Kopf. Auf solche Anfälle folgt die Entleerung flüssigen Kothes; diese trat während der Beobachtung 4 Mal ein, dabei starke Salivation. Puls und Respiration boten bis zuletzt nichts Auffälliges. Tod nach 6½ Stunden.

Section. In den Lungen spärliche Hämorrhagien. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 22.

Katze, 2980 g schwer, erhält 0,02 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis.

Nach 4 Minuten Abgang compacter Fäces, zugleich starke Dyspnöe; das Thier athmet mit offenem Munde; die Zunge hängt zum Munde heraus; die Nasenflügel bewegen sich. Allmählig nimmt die Dyspnöe ab. 2 Stunden nach der Vergiftung Abgang flüssiger Fäces. Unruhe, Beissbewegungen, augenscheinliche Schmerzanfälle. Das Ver-

giftungsbild gleicht dem vorigen vollkommen. Auch hier etwa alle 5 Minuten Krümmungen, klägliches Geheul, darauf Ruhe und Neigung zum Schlafen. Wiederholter Abgang dünner Fäces.

Das Vergiftungsbild ändert sich nicht bis zum Abend; am anderen Morgen wird das Thier todt gefunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien und acutes Emphysem; im Darm keine Veränderungen bis auf ein 3 cm langes Stück im Dickdarm, das starke Röthung und Schwellung der Schleimhaut zeigt. Dauer des Versuchs circa 24 Stunden.

Versuch 23.

Katze, 2010 g schwer, erhält 0,016 g käufliches Crotonöl in die Arteria femoralis in Form einer Soda-Emulsion. Ausgesprochene Dyspnöe unmittelbar nach der Injection; Athmen mit offenem Munde und heraushängender Zunge; Nasenflügel bewegen sich stark. Die Dyspnöe schwindet im Verlauf von 20 Minuten. Die anfangs stark verengten Pupillen nahmen an Weite zu. Nach 2 Stunden macht sich ausgesprochene, anfallsweise auftretende Unruhe bemerkbar. Die Katze stemmt sich gegen die Wände des Kastens, krümmt sich, heult jämmerlich; ausgesprochene Salivation. Es treten profuse Durchfälle ein; in den nächsten Stunden noch mehrmals solche Durchfälle. Indem das Bild sich in keiner Weise ändert, und indem die Pausen zwischen den augenscheinlichen Schmerzanfällen auch hier die Erscheinungen der Somnolenz bieten, stirbt das Thier nach 6 Stunden. Die Pupillen zuletzt ad maximum erweitert.

Section. Am Darm ein Befund, der selbst in den Details dem in Versuch 19 beschriebenen entspricht.

Versuch 24.

Katze, 2050 g schwer, erhält 0,012 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Heftige Dyspnöe, die im Verlauf einer halben Stunde abnimmt und endlich schwindet. Nach 2 Stunden anfallsweise Krümmungen und Geheul, in den Pausen Somnolenz. Durchfälle treten nicht ein. Ohne dass sich die Erscheinungen geändert hatten, stirbt das Thier nach 18 Stunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien und Emphysem; im Darm eine mässige Röthung und Schwellung in den oberen Partien.

Versuch 25.

In die Arteria femoralis einer Katze von 2270 g wird 0,1 g käufliches Crotonöl in Soda-Emulsion gespritzt.

Enorme Dyspnöe; Streckkrämpfe; Pupillen ad maximum verengt; Herzschläge schnell, unregelmässig, aussetzend; Tod nach 3 Minuten.

Section. In den Lungen mächtige Hämorrhagien und acutes Emphysem. Am Pericardium punktförmige Hämorrhagien.

Versuch 26.

Katze, 3250 g schwer, erhält 0,025 g käufliches Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Enge Pupillen; Respiration 40, Puls 20 pro 1 Viertelminute. Abgang compacter Fäces. Nach 10 Minuten Respiration in der gleichen Zeit 50, Puls 33. Das Bild ändert sich nicht. Grosse Unruhe, Salivation, Abgang flüssiger Fäces. Geheul; das Thier wirft sich hin und her; Rasselgeräusche, Pupillen erweitert. Tod nach 45 Minuten.

Section. In den Lungen mächtige Hämorrhagien, blutiger Schaum, Emphysem. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch 27.

Kaninchen, 1300 g schwer, erhält 0,15 g käufliches Crotonöl in Aether gelöst in die Arteria femoralis. Die Aethermenge betrug $^1/_2$ cc. Somnolenz drängte sich in den Vordergrund des Vergiftungsbildes; die bisher beobachteten Schmerzanfälle traten hier nur wenig hervor, Durchfälle hingegen in grosser Zahl. Tod nach 19 Stunden.

Section. Vom Pylorus beginnend, den ganzen Darm hindurch bis zum Rectum eine diffuse Röthung und Schwellung der Schleimhaut, die Peyer'schen Plaques in Geschwüre verwandelt, mit weisslichen Fetzen necrotisirten Gewebes theilweise belegt. Darminhalt durchweg bluthaltig; der Blinddarm und Proc. vermiformis zeigen keine Veränderungen; das Rectum gleichfalls nicht.

Diese Versuche zeigen, dass sich das käufliche Crotonöl bei Injection in die Blutgefässe total anders verhält als das neutrale. Während nämlich das neutrale reactionslos selbst in relativ grosser Dose vertragen wird, macht das käufliche schon in sehr kleinen Dosen die stärkste Beschleunigung der Respiration und Anfälle von sehr schmerzhaften Koliken. Während der Pausen liegen die Thiere somnolent da und gehen schliesslich unter Lähmung zu Grunde. Die Section ergiebt ausnahmslos Zerreissungen kleiner Blutgefässe in den Lungen und oft auch Reizungserscheinungen an der Darmschleimhaut.

3. Versuche mit Injection von saurem Crotonöl in das Gefässsystem ergaben ein ganz analoges Bild.

Versuch 28.

Katze, 1895 g schwer, erhält 0,006 g saures Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Dyspnöe; Pupillen ad maximum verengt. Nach circa 1 Stunde ist die Dyspnöe überwunden; die Pupillen sind wieder normal weit. Die Katze zeigt jetzt ausgesprochene Somnolenz. Ihr Träumen durch anfallsweise auftretende Schmerzen unterbrochen; dabei Krümmungen und Geheul. Zwei ziemlich reichliche wässerige Darmentleerungen wurden im Ganzen beobachtet. Tod nach circa 36 Stunden.

Section. In den Lungen Hämorrhagien; im Darm und Magen keine Veränderungen.

Versuch 29.

Katze, 3245 g schwer, erhält 0,016 g saures Crotonöl in Form einer Soda-Emulsion in die Arteria femoralis. Pupillen stark verengt, ausgesprochene Dyspnöe, Abgang compacter Fäces. Auf die Beine gestellt, macht das Thier unbeholfene Gehversuche und legt sich wieder hin. Sensibilität völlig erhalten. Nach circa 40 Minuten die Dyspnöe überwunden; die Pupillen sind weiter geworden. Es tritt jetzt ausgesprochene Somnolenz ein. Durch anfallsweise auftretende Schmerzen, die sich in Geheul und Krümmungen äussern, auch hier das Träumen unterbrochen. Nach 2 Stunden Abgang dünner Fäces. Die Schmerzanfälle treten nicht sehr häufig auf, so dass das Thier manchmal bis zu 20 Minuten ruhig schläft; darauf Unruhe, Krümmungen, Geheul. Das Bild ändert sich bei weiterer Beobachtung nicht. Tod nach 23 Stunden.

Section. In den Lungen allenthalben Blutaustritte, am Herzen nicht. Am Darm alles normal.

Man sieht, dass die Versuche mit saurem Oel von denen mit käuflichem insofern verschieden sind, als die anatomischen Veränderungen am Darmcanal so gut wie ganz fehlen. Bei der geringen Anzahl der Versuche kann ich darauf natürlich kein Gewicht legen.

4. Versuche mit Injection von crotonolsauren Alkalien ins Gefässsystem wurden mit verschiedenen Präparaten 4 Jahre hindurch immer wieder angestellt. Ich bespreche zuerst die von mir angestellten, zu denen ich mir die Crotonolsäure selbst darstellte, und sodann die von Prof. Kobert mit anderen Präparaten angestellten. Die Lösungen der Crotonolseifen waren übrigens immer opalescent.

Versuch 30.

Eine Katze von 2840 g erhält 0,01 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Arteria femoralis.

Keine Erscheinungen von Dyspnöe; Pupillen normal weit. Keine ausgesprochenen Schmerzanfälle, aber mehrmals flüssige Fäces; nach 4 Tagen wird das Thier getödtet.

Section. Magen frei; der ganze Dünndarm zeigt intensive Entzündung; die ganze Schleimhaut stark geschwellt, diffus geröthet; stellenweise ausgedehntere und punktförmige Hämorrhagien; die follicularen Apparate sind in Geschwüre verwandelt, deren Grund glatt ist und nirgends anhaftende Gewebsreste zeigt. Der Rand der Geschwüre von anscheinend unversehrt gebliebenen Theilen des Follikels gebildet; nirgends greifen die Geschwüre über die Grenzen desselben hinaus. Der Dickdarm diffus geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten gleichfalls Geschwüre, in der Schleimhaut ausgedehnte Hämorrhagien. Der Darminhalt im Dickdarm und Dünndarm blutig durchtränkt. In den Lungen keine Veränderungen.

Versuch 31.

Katze, 2450 g schwer, erhält 0,03 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Vena femoralis. Keine Dyspnöe; Pupillen normal; keine Anästhesie der Haut, dagegen Somnolenz. Am anderen Tage anfallsweise Krümmungen, Geheul, Durchfälle, Erbrechen. Dabei frisst das Thier gut. Die Verhältnisse ändern sich nicht im Verlauf dreier Tage. Darauf schwinden die Erscheinungen; das Thier ist scheinbar völlig gesund und bleibt so.

Versuch 32.

Katze, 2400 g schwer, erhält 0,06 g meines crotonolsauren Natriums in wässeriger Lösung in die Vena femoralis. Die in den vorigen Versuchen nicht zu Tage tretenden Erscheinungen von Seiten der Respirationsorgane bleiben auch hier aus. 1 Stunde nach der Vergiftung Erbrechen von Schleim und Speiseresten. Das Erbrechen dauert Stunden lang. Sonst macht sich Somnolenz bemerkbar. Nach 3 Stunden Schmerzanfälle, Krümmungen, Geheul, heftige Durchfälle, anscheinend bluthaltig. Tod nach 12 Stunden unter blutigem Durchfall.

Section. Intensive Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms. Die Schleimhaut des Magens, namentlich an den dem Pylorus zunächst liegenden Partien, dunkelbraun verfärbt, am Fundus massenhaft punktförmige Hämorrhagien; der Dünndarm zeigt in seinen oberen und mittleren Partien eine diffus geröthete und geschwellte Schleimhaut, mehr nach unten findet sich eine etwa 15 cm lange Partie, wo die Erscheinungen mehr zurücktreten, um dann kurz vor der Ileocöcalklappe wieder besonders hervorzutreten. Hier ist die Schleimhaut dunkelroth verfärbt, geschwellt, zeigt kleinere und grössere Hämorrhagien. Die Peyer'schen Plaques mit missfarbenen Belagen bedeckt, die sich bei genauerer Betrachtung als necrotische Gewebsfetzen erkennen lassen. Unter ihnen eine dunkelroth gefärbte Geschwürsfläche. Im Dickdarm zahlreiche, theils punktförmige, theils confluirende Hämorrhagien in der diffus geschwellten Schleimhaut; die Höhe der Falten in Geschwüre verwandelt, der Koth flüssig, roth gefärbt, der Blinddarm zeigt gleichfalls Geschwüre. Die unteren Theile des Dickdarms frei. Die Lungen zeigen Hämorrhagien. Am Pericardium viscerale punktförmige Hämorrhagien. Die Milz blutreich, zeigt auf der Schnittfläche die Malpighi'schen Körperchen besonders deutlich. Nieren blutreich; in der Schleimhaut der Harnblase Hämorrhagien, ebenso in der Schleimhaut des Uterus; der Inhalt desselben besteht aus blutigem Schleim.

Eine genauere spätere Untersuchung des zu obigen Versuchen benutzten, von mir selbst dargestellten crotonolsauren Natriums durch Prof. Kobert ergab, dass dasselbe noch mit recht viel indifferenter Fettseife verunreinigt war, so dass also die obigen Dosen viel kleiner gerechnet werden müssen als sie angegeben sind. So erklärt es sich auch, dass in den jetzt folgenden Versuchen sehr viel kleinere Dosen schon wirksam waren.

Die Versuche, welche mit dem Buchheim'schen crotonolsauren Natrium angestellt wurden, kann ich hier ganz übergehen, da dieses Präparat qualitativ gerade so wirkte wie mein eigenes, nur quantitativ noch schwächer.

Versuch 33.

0,125 g von Prof. Kobert dargestellte Crotonolsäure werden mit einigen Körnchen Natriumcarbonat unter langsamem Wasserzusatz verrieben, und liefern 2 cc einer ganz gleichmässigen Seife, welche einem Hunde von 12250 g langsam in die Vena metatarsea gespritzt werden. Das Thier wird danach sofort sehr aufgeregt und hat mehrere Anfälle von allgemeinen Convulsionen. Nachdem diese vorüber sind, liegt es wie in tiefer Narcose bewegungslos am Boden. Von der 25. Minute an setzt die Athmung mehrfach aus, und trotz künstlicher Respiration erfolgt der Tod in der 40. Minute.

Section. Die gesammte Darmschleimhaut vom Pylorus bis zum Anus auffallend geröthet. An einzelnen Stellen sind in der gerötheten Schleimhaut kleine Blutaustritte nachweisbar. Auch unter dem Endocard des rechten Herzens circa 12 bis linsengrosse Blutaustritte; einzelne solche auch unter dem Pericard. Lunge makroskopisch normal.

Das Thier erhielt pro Kilo 10 mg Crotonolsäure.

Versuch 34.

Ein Schaf von 22500 g erhält am 1. November 1889 11 h 25 m 100 mg Merck'scher Crotonolsäure als Kaliseife in die Vena metatarsea. Das losgebundene Thier zeigt sofort Dyspnöe, und zwar ist die Athmung sehr frequent, aber flach, bis zu 250 pro Minute.

11 h 35 m: Respiration beträgt 160 pro Minute, ist sehr angestrengt.

11 h 40 m: Nachdem das Thier schon mehrere Minuten geschwankt hat, fällt es um. Hochgradigste Dyspnöe.

11 h 45 m: Ohne Krämpfe gehabt zu haben stirbt das Thier an Respirationsstillstand. Durchfall oder Speichelfluss war nicht vorhanden.

Section. Magendarmcanal und der gravide Uterus ganz normal. Im Diaphragma unter dem pleuralen und peritonealen Ueberzuge multiple kleine Blutaustritte. In der Brusthöhle kein Erguss, wohl aber ist die Lunge mit zahllosen hellrothen kleineren und grösseren Blutaustritten von runder Form unter dem pleuralen Ueberzug wie besät; die unteren Lappen sind in den abhängigen Theilen blauschwarz, die oberen an den Rändern emphysematös. Beim Einschneiden zeigen sich in den unteren und mittleren Theilen der Lunge unregelmässig gestaltete Herde von 1—2 cm Durchmesser, welche durch eine blutrothe Farbe sich von der Umgebung unterscheiden.

Die Bronchien und die Trachea sind fast bis zum Kehlkopf hin mit einem blutigen Schaum, dem aber auch Fetzen von geronnenem Blute beigemischt sind, erfüllt. Die Schleimhaut der Trachea

und der Bronchien ist mit zahllosen Blutaustritten, namentlich an der hinteren Hälfte, bedeckt. Kehlkopf normal.

Auch in der Thymusdrüse finden sich einzelne Blutaustritte.

Herz lässt von aussen unter dem Pericardium viscerale rechts und links punktförmige Blutaustritte erkennen, welche den Coronalvenen benachbart liegen. Herzinneres ohne Veränderung, leer. Herzmuskel beiderseits stark contrahirt.

Das Schaf erhielt pro Kilo 4,5 mg Crotonolsäure.

Versuch 35.

Ein grosser Hund von 17,5 kg erhält in die Metatarsalvene die Natronseife von 0,05 g Merck'scher Crotonolsäure langsam eingespritzt. Nach dem Losbinden ist er zunächst noch ganz normal, wird aber binnen weniger Minuten kurzathmig und so matt, dass er zusammensinkt. Krämpfe werden nicht beobachtet.

Die Dyspnöe nimmt rasch zu; die Zunge hängt aus dem Maule wie bei starker Erhitzung; Speichel tropft beständig ab.

Zuletzt wird das Thier sehr apathisch, entleert nochmals dünnen Koth und stirbt unbemerkt nach etwa 50 Minuten in ruhiger Schlaflage. Der Puls war bis zum Ende normal.

Section. An Herz und Lungen nicht die geringsten pathologisch-anatomischen Veränderungen. Blut noch überall flüssig. Keine Ecchymosen.

Darmcanal schon von aussen auffallend dunkel, blutreich. Schleimhaut des Magens normal, die des ganzen Dickdarms dagegen mit hellrothem, blutigem Schleime bedeckt. Nach dem Abstreifen desselben und Abspülen der Schleimhaut sieht man an vielen Stellen Blutaustritte ins Schleimhautgewebe. Ebensolche finden sich auch noch im Processus vermiformis und den untersten Theilen des Dünndarms. Nach oben hin fehlen im Dünndarm zwar die Blutungen, aber die Schleimhaut ist im höchsten Grade succulent und sehr stark injicirt. Dieser Schwellungszustand reicht bis zum Pylorus, wo er scharfrandig abschneidet.

Nieren, Milz, Leber etc. ohne Besonderheiten.

Der Hund erhielt pro Kilo 2,8 mg Crotonolsäure von Merck.

Versuch 36.

Eine Katze von 2400 g erhält um 12 h 40 m von einer durch Prof. Kobert dargestellten Crotonolsäure 2 mg als Natronseife ins Blut von der Vena metatarsea aus. Sofort nach der Injection ist sie matt, hat aber keine sonstigen Störungen.

12 h 50 m: Sie liegt auf der Seite und hat stärkste Athembeschleunigung, etwa 200—230 pro Minute.

1 h: Sie liegt vollständig gelähmt; Sensibilität und Motilität gleich Null. Die Athmung wird flach und aussetzend, der Puls ist aber noch ganz normal.

1 h 5 m: Puls noch immer kräftig; Respiration hört auf. Tod durch Erstickung.

Section. Magendarmcanal ohne Veränderungen; ebenso das Herz. In der Lunge etwa 20 sehr kleine hellrothe Infarcte.

Das Thier erhielt pro Kilo 0,8 mg Crotonolsäure von Kobert.

Versuch 37.

Eine Katze von 2400 g erhält 1 mg Crotonolsäure von Merck als Natriumsalz in die Halsvene um 4 Uhr. Gleich nach dem Losbinden schwankt sie auf den Beinen und fällt häufig um. Keine Dyspnöe.

4 h 15 m: Sie ist völlig empfindungslos, liegt auf der Seite und kann sich nicht mehr bewegen. Respiration 210 pro Minute; Puls 134 pro Minute, kräftig. Pupillen ohne Veränderung. Kein Durchfall, kein Erbrechen.

4 h 30 m: Sie liegt noch immer in derselben Lage wie vorhin auf der Seite, scheinbar im tiefsten Schlafe. Respiration 152, weniger angestrengt als vorher; Puls 130, kräftig.

4 h 45 m: Respiration 108; Puls 152. Sie liegt noch wie vorhin.

5 h 45 m: Nachdem sie die ganze Stunde hindurch ruhig gelegen hat, ist soeben unvermerkt der Tod eingetreten.

Section. Magendarmcanal ganz normal. Magen stark gefüllt mit Speisen. (Trotzdem war kein Erbrechen aufgetreten!) — Bei genauer Durchmusterung der Lunge finden sich 3 punktförmige bis linsenförmige subpleurale Ecchymosen. Das Herz zeigt unter dem Pericardium viscerale und unter dem Endocard des rechten und linken Ventrikels einzelne Blutaustritte.

Die Katze erhielt pro Kilo 0,4 mg Crotonolsäure von Merck.

Versuch 38.

Eine Katze von 2820 g erhält um 12 h 50 m von der Kobert'schen Crotonolsäure 0,2 mg als Kaliseife in die Halsvene. Nach dem sorgfältigen Schluss der Wunde und Losbinden erscheint sie zunächst normal und säuft sogar Milch.

1 h 10 m: Heftiges Erbrechen.

1 h 25 m: Neues heftiges Würgen und Erbrechen. Grosse Mattigkeit.

2 h: Thier liegt in einer Art Betäubung.

3 h: Es wird wieder lebhafter.

4 h: Es hat sich erholt.

Die Katze erhielt pro Kilo 0,07 mg Crotonolsäure von Kobert.

Diese Versuche zeigen Folgendes:

1. Neutrales Crotonöl wird im Blute nicht verseift, sondern verhält sich gerade so wie jedes andere indifferente Fett. Physikalische Störungen wie Lungenembolien ruft es selbst in Mengen von 133 mg pro Kilo nicht hervor[1]), obwohl es sich natur-

[1]) Sterile Milch kann nach Béchamp und Baltus (Compt. rend. 88, 1879, p. 1327) bis zu 8 cc pro Kilo Thier ohne Schaden ins Blut gebracht wer-

gemäss viel schlechter emulgiren lässt als gewöhnliches oder saures Crotonöl. Es ist daher selbstverständlich, dass die nach Injection viel kleinerer Dosen der letztgenannten Oelsorten auftretenden schweren Störungen ebenfalls nicht physikalisch gedeutet werden dürfen.

2. Natriumcarbonatemulsionen des käuflichen Crotonöls in Dosen unter 8 mg pro Kilo Thier und des „sauren" Crotonöls in Dosen von unter 5 mg pro Kilo Thier machen vom Blute aus schwere Vergiftungserscheinungen, bestehend in Dyspnöe, Benommenheit, Lähmung, Koliken und Durchfall. Bei der Section finden sich anatomische Veränderungen der Lunge und beim käuflichen Oel auch des Darmes, bestehend in Zerreissungen kleinster Gefässe und Entzündung.

3. Die rein dargestellte Crotonolsäure übertrifft das saure Crotonöl an Wirksamkeit noch bedeutend. Ihre tödtliche Dose liegt bei Einführung als Alkalisalz ins Blut noch bei unter 0,4 mg pro Kilo Thier; schwere Erscheinungen macht sie selbst noch bei 0,07 mg pro Kilo Thier.

Nun sind nach Kobert und Rassmann[1]), sowie nach J. Munk[2]) zwar alle Seifen im Blute giftig, aber erst bei einer die tödtliche Dose der Crotonolseifen um das mehr als 200fache übersteigenden Dose. Wir können daher die Wirkung des Natrium crotonolicum ebenso wenig als Seifenwirkung erklären, als wir die Crotonölwirkung als Fettwirkung auffassen dürfen; es handelt sich vielmehr sowohl beim gewöhnlichen und sauren Crotonöl wie bei der Crotonolsäure um ganz specifische, bisher noch von keinem Autor genügend studirte und hervorgehobene Giftwirkungen. Um selbst jeden Gedanken an embolische Wirkung unmöglich zu machen, wurde in vielen Fällen in die Schenkelarterie peripher eingespritzt, wobei grössere Tröpfchen von Seife oder Fett im Schenkel zunächst sitzen bleiben mussten und dann nur ganz langsam und allmählig zur Resorption kamen. Der Verlauf war dabei in diesen Fällen immer ein protrahirterer als bei Veneninjection.

Die Resultate meiner Versuche beweisen, dass Buchheim sich irrte, als er annahm, das Crotonöl wirke vom Blut aus nicht specifisch auf den Darm. Es kann auf Grund meiner Protokolle nicht daran gezweifelt werden, dass eine specifische Wirkung des käuflichen Crotonöls vom Blute aus besteht; ja es geht sogar aus ihnen hervor, dass diese Wirkung vom Blute aus unendlich energischer ist und bei der Anwendung unverhältnissmässig geringerer Dosen eintritt, als bei der Anwendung per os. Es stellt sich bei einem Vergleich mit den Versuchen, wo das Crotonöl in den Magen gebracht wurde, sogar heraus, dass bei Thieren, wo durch Wirkung vom Darm aus überhaupt keine Durchfälle erfolgten, zur Erzielung derselben vom Blute aus ein verschwindender Bruchtheil der

---

den, was für Kuhmilch 288 mg Fett betragen würde. Dass 133 mg ohne Schaden vertragen werden, ist daher nicht auffallend.

[1]) Inaug.-Diss. Halle 1880 (aus Kobert's Privatlaboratorium); cf. Schmidt's Jahrb. Bd. **189**, 1881, p. 3.

[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1889, Nr. 9, p. 180; Centralbl. für die med Wissensch. Bd. **27**, 1889, p. 513.

per os vergeblich angewandten Dosis genügend war. Doch nicht alle Theile des Crotonöls scheinen diese Wirkung vom Blute aus zu zeigen; dem neutralen Oel scheint sie zu fehlen, weil das Blut nicht die Fähigkeit besitzt, es zu zerlegen. Das Wirksame ist eben nicht das Glycerid, sondern die Crotonolsäure, resp. deren Salze. In reinster Form tritt die Wirkung daher bei Versuchen mit crotonolsaurem Natrium hervor. Es musste jetzt noch meine Aufgabe sein, aus dem vom Blute aus ganz unwirksamen neutralen Crotonöl crotonolsaures Natrium herzustellen und zu zeigen, dass dies gerade so intensiv wirkt, wie das aus saurem Oel dargestellte reine crotonolsaure Natrium.

Versuch 39.

Nach wiederholtem Behandeln mit absolutem Alkohol blieb von einer grösseren Menge eines von Merck bezogenen Crotonöls ein Rest von etwa 10 cc zurück, der nicht kratzend schmeckte, auf der Haut kein Exanthem hervorrief und neutral reagirte. 3 cc dieses Oels wurden mit einem etwa haselnussgrossen Stück eines frischen Schafspancreas sorgfältigst verrieben. Es bildete sich nach Zusatz von Wasser eine gute Emulsion. Diese wurde an einen Ort gebracht, dessen Temperatur circa 40° C. betrug, und die Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen wurde der Geschmack geprüft; er war intensiv kratzend. Die Emulsion wurde mit absolutem Alkohol versetzt; im Alkohol löste sich ein Oel, das beim Verdunsten des ersteren in der Menge von circa 1 cc erhalten wurde. Dieses Oel, resp. richtiger diese Säure, schmeckte intensiv kratzend und reagirte sauer. Der Geschmack war so charakteristisch, dass er nicht verkannt werden konnte; ausserdem brachte das Oel, als zweites Characteristicum, in die Haut gerieben, bei mir ein Exanthem hervor. Es war also durch Einwirkung des Pancreas auf das indifferente Glycerid die kratzend schmeckende, reizend wirkende Crotonolsäure in Freiheit gesetzt worden.

Von Prof. Kobert wurde nun nach dem gleichen Verfahren noch eine grössere Menge neutrales Oel gespalten und die Gesammtmenge der gewonnenen freien rohen Crotonolsäure nach dem S. 30 beschriebenen Verfahren in chemisch reine Crotonolsäure umgewandelt. Von dieser wurde 1 mg als Natronsalz einer Katze von 2850 g in die Jugularvene gespritzt. Die Symptome waren ganz ähnlich wie in Versuch 37; der Tod trat nach 70 Minuten ein.

Section. Nirgends auffallende Veränderungen, namentlich keine Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass das crotonolsaure Natrium aus neutralem Oel und das aus saurem dargestellte gleich giftig sind und als identisch angesehen werden können. Der an sich schon hinfälligen Theorie Senier's wird hierdurch jeder Boden geraubt.

Es ist nun auch ersichtlich, dass in Versuch 18 das mit Pancreas behandelte neutrale Crotonöl in derselben Weise verwandelt wurde wie in dem eben beschriebenen Versuch. Die erhaltenen Darmbefunde finden somit ihre Erklärung darin, dass es sich um die In-

jection sauren, aus neutralem abgespaltenen Oels gehandelt hat. Es ist nur so erklärlich, dass die übrigen, mit neutralem Oel in ätherischer Lösung angestellten Versuche auch nicht die geringsten Erscheinungen von Seiten des Darmes ergaben.

Fragen wir uns, wodurch das nicht neutrale Crotonöl und die Alkaliseifen der Crotonolsäure so intensiv giftig wirken, so müssen wir zwei in fast allen Versuchen hervorgetretene Eigenschaften heranziehen, die extravasatbildende und die die Nervencentren nach kurz dauernder Reizung lähmende.

Die Extravasation aus den Blutgefässen findet namentlich in der Lunge, dem Herzen und dem Darme statt. Sie scheint durch eine specifische Alteration der Intima zu Stande zu kommen. Wir kommen auf diese Wirkung noch bei den Froschversuchen wieder zu sprechen. Zur Erklärung des Todes lässt sich dieselbe übrigens nicht herbeiziehen, denn sie fehlte z. B. in Versuch 39 ganz und bei einigen anderen war sie sehr unbedeutend, und doch starben die Thiere.

Viel mehr Interesse erheischt in dieser Beziehung die zweite Wirkung, nämlich die auf die Nervencentra. Bei fast allen Thieren trat eine starke Reizung des Respirationscentrums, oft auch gewisser motorischer Centren ein, welche uns ein Betheiligtsein von Gehirn und Rückenmark wahrscheinlich machen. Dieser Reiz schlägt aber schnell in Lähmung um, welche sich in einer Art Narcose oder Stupor ausspricht und schliesslich zu completer motorischer und sensibler Paralyse aller Extremitäten führt. Dieses Stadium wird noch ertragen; sobald aber auch noch Lähmung der Athmung hinzukommt, erfolgt der Tod.

Danach müsste man freilich erwarten, dass bei curarisirten Thieren, wo die Lähmung des Athemcentrums nicht Todesursache sein kann, grössere Dosen vertragen werden. Bei allen meinen diesbezüglichen Versuchen, die ich zum Theil noch weiter unten mittheilen werde, ergab sich jedoch, dass dies nicht der Fall ist. Wir müssen daher annehmen, dass gleich nach der Lähmung des Athemcentrums auch Lähmung des Herznervencentrums im Gehirn eintritt, welche selbst bei künstlicher Respiration den Tod unaufhaltbar herbeiführt.

Das meiste Interesse beansprucht jetzt noch das Verhalten des Crotonöls zum Darm sowohl bei der Anwendung per os als bei intravenöser Application. Ein ausgeprägter Gegensatz macht sich hier geltend. Auf der einen Seite, d. h. bei Application per os, in den meisten Fällen bei Thieren gar keine abführende Wirkung, nur heftige Entzündung und Reizung des Darms; wo Durchfälle eintreten, fehlen die letzteren Erscheinungen nie; das neutrale Oel, das keine entzündende Wirkung hat, zeigt auch die abführende nicht; kleine Dosen sind völlig unwirksam bei allen Arten des Crotonöls.

Auf der anderen Seite, d. h. bei Application ins Blut, genügen die kleinsten Gaben, um in den Fällen, wo der Versuch die dazu nöthige Dauer von über 4 Stunden hat, meistentheils die abführende Wirkung des Crotonöls zu zeigen; das saure und das käufliche Oel zeigen sie fast constant; beim crotonolsauren Natrium treten sie in allen nicht zu schnell letal verlaufenen Fällen hervor; bei Anwendung

des neutralen bleiben sie aus. Ein Punkt erfordert besonderes Interesse und scheint geeignet, für das Verständniss der Wirkung des Crotonöls Gesichtspunkte zu bieten. Bei Anwendung per os nie Abführwirkung ohne Entzündung, wohl aber häufig Entzündung ohne die erstere. Bei der Anwendung ins Blut häufig Abführwirkung ohne Entzündung des Darms. Es scheint offenbar, dass die Application in den Darm dem Crotonöl die Bedingungen der Entfaltung seiner Wirksamkeit in ungleich geringerem Grade bietet, als die Application ins Blut; für das neutrale Oel scheinen diese Bedingungen allerdings nur im Darm zu bestehen, denn erst das mit Pancreas verriebene neutrale Oel liefert bei der Anwendung ins Blut dieselben Erscheinungen wie das käufliche, das saure Oel und das crotonolsaure Natrium. Wie wenig ergiebig diese Bedingungen aber sind, zeigen die Versuche, in denen das neutrale Oel Thieren per os gegeben, gar keine Wirkungen hatte, und es ist wohl zu bedenken, dass die Bedingungen des Experiments mit Anwendung des Pancreas in Substanz offenbar unendlich günstiger gewesen sind, als sie ohne Pancreas es waren. Hier spielen offenbar die Eigenart der Thiere, die jedesmalige Functionsfähigkeit des Pancreas je nach der Zeit der Application und andere nicht übersehbare Verhältnisse eine wesentliche Rolle; jedenfalls werden in dieser Beziehung sich grosse Unterschiede geltend machen und diese werden es erklären müssen, dass das neutrale Oel beim Menschen seine volle Wirksamkeit entfaltet. Es ist aber die Abspaltung der Crotonolsäure aus ihrem Glycerid, die freie Entfaltung der reizenden Wirkung derselben auf die Epithelzellen der Schleimhaut des Darms noch längst nicht genügend, die typische Wirkung des Crotonöls hervorzurufen. Es ist der Effect der Darmentleerung nicht Wirkung des Reizes auf die Schleimhaut allein; es müssen offenbar andere Theile eine wichtigere Rolle bei dem Zustandekommen der Darmwirkung spielen. Das geht einmal aus dem Umstande hervor, dass auf der Schleimhaut grosse Gaben trotz intensiver Entzündung keine Durchfälle bewirken; weiter aber wird diese Annahme in bester Weise dadurch gestützt, dass vom Blute aus typische Darmentleerungen eintreten können, wo die Section keine Veränderungen an der Schleimhaut ergab. Es ist der wirksame Stoff, unter welchem wir die Crotonolsäure zu verstehen haben, offenbar vom Blute aus in besserer Weise im Stande, diese für die Entfaltung der Wirkung in erster Linie in Betracht kommenden Theile zu reizen, als es von der Schleimhaut aus geschehen kann. Hier vermittelt vielleicht erst die Entzündung die Resorption des wirksamen Stoffes und führt ihn jenen Theilen zu, die vom Blute aus in directerer Weise gereizt werden, so dass er diese Reizung schon da entfalten kann, wo die Schleimhaut die gleiche Dosis leicht und ohne Effect erträgt. Es ist wohl in erster Linie an die nervösen Ganglien-Apparate des Darmes zu denken; sie werden von der wirksamen Substanz, wenn dieselbe ins Blut gebracht ist, gerade so gereizt wie die Ganglien des Respirationscentrums, und entfalten auf diesen Reiz hin ihre Thätigkeit, die in peristaltischen Darmcontractionen besteht. Allerdings scheint dieser Reiz nicht sofort zu wirken, denn ich fand, dass die Abführwirkung vom Blute aus niemals in den ersten 2 Stunden zu Stande kam. Aber in späteren

Stunden war dieselbe dann immer recht stark. Es muss offenbar angenommen werden, dass die motorischen Darmganglien von der Schleimhaut aus ungleich schwerer gereizt werden als vom Blute aus, doch kommen hierbei Abweichungen im Bau der ersteren, wie sie der Mensch den Thieren gegenüber zeigt, wohl wesentlich mit in Betracht. Vielleicht erklärt sich so die grössere Empfindlichkeit des menschlichen Darmes gegen das Crotonöl.

c) Versuche an Warmblütern mit blossgelegtem Darm.

Dieselben wurden an Katzen und kleinen Hunden im Wärmekasten bei Anwesenheit von feuchten Dämpfen vorgenommen. Die Thiere waren dazu curarisirt und wurden von aussen her ventilirt. Die Freilegung des Darms geschah durch Spaltung in der Linea alba ohne Blutung. Derartige Versuche werden im hiesigen pharmakologischen Institute sehr häufig gemacht und zeigen immer, dass der Darm curarisirter Thiere ohne besondere Reize auffallend ruhig liegt und sich selbst bei mehrstündiger Beobachtung nicht entzündet.

Bei den diesbezüglichen, von Prof. Kobert ausgeführten Versuchen mit Crotonpräparaten, deren Detail ich der Kürze wegen weglassen möchte, ergab sich nun:

1. Injection von neutralem Crotonöl in irgend welche Dünndarmschlingen, sei es nahe dem Pylorus oder weiter davon entfernt, wirkt gerade so wie Injection von Olivenöl, d. h. fast gar nicht. Selbst nach 2 cc neutralen Crotonöls traten innerhalb einer ganzen Stunde bei Hunden und Katzen keine irgend erheblichen peristaltischen Bewegungen ein. Wurden jetzt die Thiere getödtet und der Darminhalt chemisch untersucht, so zeigte sich, dass noch fast die Gesammtmenge des Oels ungespalten war.

2. Injection von käuflichem oder saurem Crotonöl in Mengen von 1—10 mg wirkten nur sehr schwach, solche von 50—100 mg mittelst Pravaz'scher Spritze in den oberen oder unteren Dünndarm vorsichtig injicirt, bewirkten dagegen ausnahmslos bei 1stündiger Beobachtung Entzündung und Auftreten von Peristaltik, die jedoch nicht immer als sehr heftig bezeichnet werden konnte.

3. Injection von 10 mg Crotonolsäure oder Natronseife in 1 cc Wasser, suspendirt in das Darmlumen, wirkte ebenso, aber sicherer und schneller als die saure Oelinjection. Wurden dagegen nur 1—2 mg angewandt, so war der Erfolg unsicher.

4. Wurde eine Katze, welche saures Crotonöl in die Femoralarterie erhalten hatte, nach einigen Stunden im sogen. Kolikstadium rasch curarisirt und ihr Darm im Wärmekasten freigelegt, so liessen sich allerdings periodisch auftretende sehr heftige und unregelmässig verlaufende Darmcontractionen beobachten. Dieselben betrafen alle Darmtheile und den Magen, und dauerten 1—2 Minuten, um dann einer absoluten, 10—20 Minuten lang anhaltenden Ruhe Platz zu machen. Während der Ruhepausen war der Darm normal gefärbt, während der Contractionen aber an einigen Stellen blau, an anderen auffallend blass.

5. Bei Injection von crotonolsaurem Natrium in die Fussvene

einer im Wärmekasten liegenden curarisirten Katze traten peristaltische Bewegungen erst auf, wenn das Thier dem Tode nahe war, ein Stadium, welches freilich ausserordentlich rasch eintritt; wurde dagegen in eine Arterie gespritzt, so liessen sich schon nach Dosen von 0,1 mg Anfälle von Darmperistaltik beobachten, bei denen das Thier nicht starb. Diese Anfälle liessen freilich oft stundenlang auf sich warten.

Aus obigen Versuchen ersieht man, dass das Unwirksambleiben des eingegebenen neutralen Crotonöls bei Thieren wohl mit seiner langsamen Spaltung zusammenhängt. Man ersieht weiter, dass das nicht neutrale Oel und das crotonolsaure Natrium sowohl bei Injection in eine Darmschlinge als ins Blut die Peristaltik anzuregen im Stande sind.

d) Versuche mit Subcutanapplication.

Die hierher gehörigen Versuche konnten bei Warm- und Kaltblütern ausgeführt werden. Ich bespreche zunächst die ersteren.

1. Werden bei Hunden, Katzen oder Kaninchen steigende Mengen von wirklich neutralem Crotonöl bis zu 1,0 g subcutan injicirt, so tritt, falls man aseptisch verfahren ist, weder Entzündung noch Fieber auf. Bei kleinen Mengen fehlt überhaupt jede Reaction, bei 1,0 g besteht die Reaction darin, dass die Hautstelle sich einige Tage dicker als normal anfühlt; aber dies beruht lediglich darauf, dass das Oel nur sehr langsam resorbirt wird und rein mechanisch die Umgebung etwas reizt. Bei Injection der gleichen Menge Olivenöl erfolgt genau dasselbe. Eine specifische Erkrankung der Thiere erfolgt nicht, selbst wenn man wochenlang wartet. Damit ist im Gegensatz zu den Versuchen aller Pathologen, welche ich S. 37—41 besprochen habe, gezeigt, dass das Glycerid der Crotonolsäure keine local reizenderen Eigenschaften für das Unterhautzellgewebe besitzt als irgend ein anderes fettes Oel. Ich gestehe, dass mir der Versuch mehrere Male misslungen ist, aber Prof. Kobert hat ihn so oft wiederholt, bis der Erfolg nicht mehr zweifelhaft war.

2. Injectionen von käuflichem oder von saurem Crotonöl wirkten, selbst wenn ich die Substanzen vorher durch Kochen sterilisirte, unter allen Umständen schon in Mengen von 0,1 g local reizend und meist abscedirend. Irgend eine der für die Crotonolsäure charakteristischen Wirkungen auf das Centralnervensystem oder den Darm trat aber niemals ein. Die Wirkung ähnelt in dieser Beziehung ganz auffallend der der Saponinsubstanzen (Quillajasäure, Sapotoxin, Senegin) und der Solvine, welche ebenfalls bei subcutaner Application sehr starke locale, aber gar keine allgemeinen Erscheinungen veranlassen.

3. Das crotonolsaure Natrium wirkt bei Katzen wie das saure Oel, nur genügen schon milligrammatische Dosen, um die heftigste Entzündung zu erregen. Ob die Injection steril gemacht wird oder nicht, ist für die Wirkung ganz ohne Belang.

4. Im Gegensatz zu den Warmblüterversuchen trat bei Fröschen nach Subcutaninjection aller Präparate Allgemeinwirkung ein. Selbst das neutrale Oel wird also vom Froschorganismus resorbirt und zerlegt. Dieses Verhalten ist so auffallend, dass Prof. Kobert es in den Jahren 1888 und 1889 nachgeprüft, aber in jeder Hinsicht bestätigt hat. Waren die Dosen des nicht neutralen Oels oder des crotonolsauren Natriums sehr gross, so erfolgte der Tod, ohne anatomischen Befund in der Leiche zu hinterlassen; bei kleineren Dosen oder bei dem milder wirkenden neutralen Oele fanden sich ausnahmslos anatomische Veränderungen, bestehend in multiplen Blutaustritten in der Substanz der verschiedensten Muskeln, namentlich aber im Munde.

Zur Veranschaulichung des Gesagten mögen nachstehende Tabellen dienen, welche sich auf Winterfrösche von 30—40 g Körpergewicht beziehen. Die in dem ersten Stabe angegebenen Dosen sind nicht pro Kilo, sondern pro Frosch gemeint. Der Tod erfolgte immer unter motorischen und sensibeln Lähmungserscheinungen. Manchmal wurde bei schon completer Lähmung das Herz noch schlagend gefunden; doch kam auch das Umgekehrte, wenn auch seltener, vor, dass das Herz stillstand, während vom Rückenmark aus noch Zuckungen in den Extremitäten ausgelöst werden konnten.

Der Kürze wegen ist in den auf S. 72—77 befindlichen Tabellen statt Hämorrhagien immer Hm. gedruckt.

Zur richtigen Beurtheilung der in den Tabellen niedergelegten Versuche bemerke ich ausdrücklich, dass zu denselben ganz gesunde Frösche der verschiedensten Monate benutzt wurden (Temporarien). Es giebt nämlich eine bei abgehungerten Winterfröschen nicht seltene Krankheit, bei welcher multiple Hämorrhagien auftreten. Keiner meiner Frösche litt, so viel ich weiss, an dieser. Was das Vorkommen von bluthaltigem Mageninhalt betrifft, so kann im Sommer und Herbst dies gelegentlich ja auch bei ganz gesunden Fröschen vorkommen, falls diese sich angebissen oder Regenwürmer etc. gefressen haben. Im Januar und Februar dürfte diese Deutung gewiss aber nur sehr selten zutreffen.

Das interessanteste Ergebniss meiner Froschversuche ist, dass der Froschorganismus das die Spaltung der Neutralfette ausserhalb des Darmcanals bedingende Ferment in viel reicherem Masse oder viel activerer Form aufgespeichert besitzt als der Warmblüter. Wenigstens kann ich es nur so verstehen, dass bei subcutaner Einführung das Crotonolglycerid beim Säugethier keine Spur von Crotonolsäurewirkung besitzt, beim Frosch dieselbe jedoch in hohem Grade entfaltet. Prof. Kobert glaubt als Analogon hierzu anführen zu können, dass nach seinen Versuchen mit Willenz der Froschorganismus auch das subcutan eingespritzte Betol[1]), welches durch dasselbe Ferment wie die Neutralfette zerlegt wird, ungleich schneller und stärker spaltet als der Organismus der Warmblüter, obgleich der sehr hohe Schmelzpunkt des Betols (95°) das Gegentheil erwarten lassen sollte.

---

[1]) R. Kobert, Ueber Naphthalol oder Betol. Therapeut. Monatshefte, Jahrg. **2**, 1888, p. 220.

I. Tabelle der mit käuflichem Crotonöl vergifteten Frösche.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
166,0	1	—	47 m	Die Vergiftung verlief zu rasch tödtlich, als dass sich anatomische Veränderungen hätten entwickeln können.
83,0	1	—	1 h 24 m	
81,5	1	—	1 h	
20,0	1	—	1 h 4 m	
10,0	1	—	59 m	
10,0	1	—	50 m	
5,0	1	—	50 m	
2,0	9			
		1	4 h	Hm. in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundhöhlenbodens, der Zunge; Mundhöhle und Magen mit Blut gefüllt; Magenschleimhaut normal.
		2	3 h 25 m	Hm. in einem Oviduct und in der Musculatur der Beine.
		3	5 h	Im Magen Blut, beide Oviducte voll Hm.
		4	5 h	Magen voll Blut, Hm. der Zunge, des Mundbodens, des Herzens, der Oviducte, der Schenkelmusculatur.
		5	6 h	Hm. des Mundbodens.
		6	6 h	Magen und Mundhöhle voll Blut, Hm. des Herzens, der Oviducte, der Muskeln der Oberschenkel.
		7	7 h	Magen und Mundhöhle voll Blut, Hm. in den Oviducten, enorme Hm. in den Schenkelmuskeln.
		8	7 h	Magen voll Blut, zahlreiche Hm. in den Oviducten, spärliche in den Muskeln der Oberschenkel.
		9	9 h	Hm. in den Oviducten, im Magen; in der Mundhöhle blutiger Schleim.
1,0	6			
		1	circa 12 h	Hm. in den Muskeln der Oberschenkel, des Mundbodens; im Magen Blut; Schleimhaut intact; Darm frei.
		2		Mundhöhle mit Flut gefüllt, Magen gleichfalls; Hm. in den Muskeln des rechten Oberschenkels, im Mundboden und in der Zunge.
		3		Hm. in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundbodens, mächtige Hm. in der Substanz an der Zunge, im Zungenbändchen; Mundhöhle und Magen mit reichlichen Mengen blutigen Schleims gefüllt; Magenschleimhaut intact, im Darm kein blutiger Inhalt.
		4		Mundhöhle voll Blut, punktförmige Hm. in der Zunge und dem Mundboden; Magen voll blutigen Schleims; massenhafte Hm. in beiden Oviducten, mächtige Hm. in den Muskeln der Oberschenkel im Verlauf der grossen Gefässe.

		5	circa 12 h	Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens, spärlich in der Zunge und im Zungenbändchen. Mundhöhle enthält kein Blut, Magen voll blutigen Schleims, Darm frei.
		6		Magen voll blutigen Schleims, Darm frei.
0,5	3			
		1	36 h	Hm. in den Muskeln der Brust und des Mundbodens und der Zunge. Im Magen kein blutiger Inhalt. Hm. in den Muskeln der Oberschenkel.
		2	36 h	Hm. in den Mm. des Mundbodens, ausgedehnte Hm. in der Substanz der Zunge, in den Mm. der Oberschenkel.
		3	44 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens und der Zunge. Hm. im Herzen; zahlreiche in den Mm. der Oberschenkel. Im Magen kein blutiger Inhalt.
0,25	4			
		1	5 Tage	Spärliche Hm. in den Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	6 Tage	Kein Sectionsbefund.
		3		Blieben am Leben.
		4		

II. Tabelle der mit neutralem Crotonöl vergifteten Frösche.

100,0	2			
		1	27 h	Hm. in die Musculatur der Zunge und den Mundboden.
		2	35 h	Sehr zahlreiche Hm. in alle Mundgebilde und in die Rückenmusculatur. Der Magen von rothem Schleim erfüllt.
50,0	2			
		1	28 h	Mundhöhle ganz voll von Blut, Magen leer. Rachenschleimhaut und Mundbodenschleimhaut von Hm. durchsetzt. So auch die Zunge.
		2		Mageneingang enthält einen Klumpen blutigen Schleim. Mundschleimhaut und die Extremitäten mit Blutungen durchsetzt.
20,0	4			
		1	27 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, mächtige Hm. in den Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	27 h	Hm. in den Mm. des linken Oberschenkels, in der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. in der Musculatur der Zunge.
		3	27 h	Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		4	24 h	Hm. im linken Oberschenkel.
10,0	2			
		1	46 h	Spärliche punktförmige Hm. in der Substanz der Zunge; in den Mm. des Mundhöhlenbodens gleichfalls Hm., im Magen blutiger Inhalt.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
		2	23 h	Hm. in den Mm. des Bauches, des Mundhöhlenbodens, der Zunge; zahlreiche Hm. in den Oviducten und im rechten Oberschenkel.
5,0	7			
		1	7 h	Hm. in der Substanz der Zunge, unter der Schleimhaut des Mundbodens; Magen colossal ausgedehnt von blutigem Schleim.
		2	24 h	In der Mundhöhle blutiger Schleim, Magen prall gefüllt mit blutigem Schleim; punktförmige Hm. am Dach der Mundhöhle und in der Schleimhaut der Kieferwinkel.
		3	30 h	In den Mm. des Unterkiefers massenhaft Hm., ebenso in der Musculatur der Zunge; in der Mundhöhle blutiger Schleim; im Dach der Mundhöhle zahlreiche Hm. Magen colossal aufgetrieben, enthält grosse Mengen blutigen, schaumigen Schleims.
		4	60 h	Mächtige Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens und der Substanz der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. des Dachs der Mundhöhle; im Magen reichlicher blutiger Inhalt, Darm frei.
		5	17 h	Geringe Hm. in der Musculatur des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		6	20 h	Hm. in den Mm. der Brust und der Extremitäten; Hm. in der Substanz der Zunge und den Mm. des Mundhöhlenbodens; Hm. massenhaft in den Oviducten.
		7	48 h	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und unter der Schleimhaut des Mundhöhlenbodens.
2,5	8			
		1	36 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in der Zunge, den Mm. der Ober- und Unterschenkel; im Magen blutiger Schleim.
		2	36 h	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Substanz der Zunge, in den Mm. der Brust- und Oberschenkel; im Magen wenig blutig gefärbter Schleim, Darm frei.
		3	36 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Bauches, reichlich in den Mm. der Oberschenkel; mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens der Zunge, namentlich am Zungenbändchen; im Magen reichlich blutiger Inhalt; der Darm frei.
		4	40 h	Hm. des Mundhöhlenbodens, der Mm. der Brust; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in den Oviducten.
		5	40 h	Spärliche Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens und der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim; auch der Magen mit blutigem Schleim erfüllt.

		6	40 h	Keine Veränderung.
		7	circa 60 h	Hm. in den Mm. des Unterkiefers, der Brust und der Oberschenkel.
		8	72 h	Der Magen invertirt, etwas blutiger Schleim in demselben.
1,0	5			
		1	30 h	Keine Veränderung.
		2	46 h	Ganz geringe Hm. in den Muskeln des Unterkiefers, der Brust und des Bauches, der Oberschenkel; Hm. in den Oviducten.
		3	54 h	Keine nachweisbaren Veränderungen.
		4	72 h	
		5	80 h	
0,5	6			Alle 6 bleiben leben.

III. Tabelle der mit saurem Crotonöl vergifteten Frösche.

180,0	1		1 h	Keine Veränderungen.
60,0	1		2 h 15 m	
30,0	1		1 h 30 m	
10,0	2			
		1	1 h 30 m	
		2	2 h 10 m	Hm. in den Mm. des Bauches, namentlich an der medianen Bauchvene.
5,0	4			
		1	2 h	Keine Veränderung.
		2	1 h 50 m	
		3	1 h 20 m	Spärliche Hm. in den Mm. der Oberschenkel und in den Oviducten.
		4	2 h 30 m	Keine Veränderung.
2,5	4			
		1	3 h	Hm. der Zunge und der Mm. des Mundhöhlenbodens; blutiger Inhalt des Magens. Hm. in den Oberschenkeln.
		2	2 h 30 m	Hm. der Bauchmuskeln, namentlich an der Medianvene; im Magen blutiger Inhalt.
		3	2 h 25 m	Magen mit blutigem Inhalt; Darm frei.
		4	4 h	Hm. der Brust- und Bauchmuskeln; im Magen blutiger Inhalt, Darm frei.
1,0	2			
		1	2 h	Hm. des Mundhöhlenbodens, spärlich in der Zunge und in den Oberschenkeln. Im Magen blutiger Inhalt.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes	Bemerkungen und Sectionsbefund
		2	3 h 40 m	Hm. der Zunge und des Mundhöhlenbodens, der Magen mit mächtigen Blutmengen erfüllt; Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
0,5	5			
		1	5 h	Hm. des Mundhöhlenbodens; grosse Hm. in den Mm. der Oberschenkel; Hm. der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.
		2	4 h	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt; in den Mm. der Oberschenkel spärliche Hm.
		3	4 h	Zahlreiche Hm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt. Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		4	4 h	Spärliche Hm. in der Zunge; blutiger Mageninhalt.
		5	4 h	Hm. in den Mm. der Oberschenkel, in der Zunge und den Muskeln des Mundhöhlenbodens. Im Magen blutiger Inhalt.
0,25	4			
		1	12 h	Zahlreiche Hm. in den Mm. des Unterkiefers und der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.
		2	17 h	Hm. der Mm. des Unterkiefers, der Zunge in der Schleimhaut des Mundes; im Magen blutiger Inhalt.
		3	23 h	Hm. der Zunge, im Magen blutiger Inhalt. Mächtige Hm. in beiden Oviducten. Hm. der Mm. des Oberschenkels.
		4	26 h	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
0,12	4			
		1	24 h	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.
		2	24 h	Enorme Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und im Zungenbändchen. Hm. in den Brustmuskeln; im Magen blutiger Inhalt.
		3	44 h	Enorme Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		4	72 h	Hm. im Mundhöhlenboden, in den Mm. des Bauches, der Zunge, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.

IV. Tabelle der mit crotonolsaurem Natrium vergifteten Frösche.

10,0	3			Alle 3 sterben binnen 2 Stunden ohne anatomische Veränderungen.
5,0	3			Alle 3 sterben binnen 3 Stunden. Kein Befund.
2,5	3			Alle 3 sterben in 2—4 Stunden. Kein Befund.
1,0	5			Bei 3 derselben Tod nach 3 Stunden ohne Befund; bei 2 Tod nach 4—5 Stunden. Hm. in den Oviducten.
0,5	3			2 sterben binnen 4 Stunden, der 3. in der 6. Stunde. Nur bei diesem Hm. in den Mundboden.
0,1	2		5 h 20 m	Im Magen und Mund blutiger Schleim.
0,08	3		15 h	Ausgedehnte Blutungen in die Zunge und den Mundboden.
0,04	4		16 h	Bei allen reichliche Hm. in die Mundgebilde und in einzelne Stammesmuskeln.

Aus der letzten Tabelle ersieht man, dass Dosen von 0,04 mg crotonolsaures Natrium pro 40 g Frosch noch sicher tödtlich wirkten, was 1 mg pro Kilo betragen würde. Ich habe keine Versuche mit kleineren Dosen angestellt, aber Prof. Kobert konnte constatiren, dass noch bei 0,1 mg pro Kilo die meisten Frösche sterben. Die Giftigkeit unserer Substanz bei subcutaner Vergiftung für Frösche ist also eine ganz colossale.

Ueber die mikroskopischen Veränderungen der hämorrhagischen Organe wird Prof. Kobert an anderer Stelle berichten.

e) Einwirkung auf den Blutdruck und auf das Herz.

Bei der grossen Giftigkeit des crotonolsauren Natriums liess sich von vornherein vermuthen, dass es bei manometrischen Versuchen nichts weiter bieten werde, als ein schnelles Absinken zur Abscisse. Ich werde daher hier auch nur zwei Versuche mittheilen, einen mit einer relativ kleinen, eben tödtlichen Dose, und einen mit einer viel grösseren.

Versuch 40.

Ein kräftiger Hund von 13,8 kg wird tracheotomirt, curarisirt und künstlich ventilirt. Alsdann wird in die Jugularvene nach dem Herzen zu eine Injectionscanüle eingebunden und die Carotis dextra mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. Die Blutdruckzahlen wurden durch Multiplication der abgelesenen Werthe mit 2 gewonnen; die Pulszahlen beziehen sich auf ganze Minuten. Der Versuch wurde von Prof. Kobert mit reinstem crotonolsaurem Natrium angestellt.

Zeit	Puls	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 35 m	124	180—230	Thier liegt tief curarisirt.
40 m	124	170—230	
41 m	124	170—230	
43 m	124	170—230	Injection von **0,5 mg** crotonols. Natrium.
44 m	136	210—230	
45 m	124	170—210	
46 m	124	170—210	
47 m	124	170—210	Injection von **0,8 mg** crotonols. Natrium.
48 m	83	190—230	Puls setzt aus.
49 m	86	170—210	
51 m	112	170—180	Puls sehr kräftig, wieder ganz regelmässig.
52 m	110	170—180	Injection von **1,3 mg** crotonols. Natrium.
53 m	108	130—140	
55 m	64	30—40	Puls wird unregelmässig, aussetzend.
58 m	90	20—30	
59 m	88	5—10	
1 h 5 m	102	0—6	
7 m	20	0	Der Herzschlag hört für immer auf.

Bei der sofort vorgenommenen Section fanden sich nirgends Blutaustritte. Ueberhaupt war in der Brusthöhle alles ganz normal. In der Bauchhöhle fiel die starke Succulenz der Darmschleimhaut, namentlich im oberen Theile des Dünndarms, auf.

Das Thier erhielt pro Kilo 0,19 mg crotonolsaures Natrium.

Der Versuch zeigt, dass unsere Substanz schon in enorm kleinen Dosen vom Venensystem aus den Blutdruck nach kurzer Reizung auf Null absinken macht. Der Puls wird gleichzeitig unregelmässig und verlangsamt sich rasch bis auf Null.

Bei einem zweiten derartigen Versuche, wo ein Hund bei gleicher Versuchsordnung gleich mit einem Male 14 mg crotonolsaures Natrium pro Kilo Thier in eine kleine Fussvene erhielt, stieg der Blutdruck

um 40 mm Quecksilber, um sodann binnen wenigen Minuten auf Null zu fallen. Der Puls wurde sehr schnell nach der Injection unregelmässig, aussetzend und hörte dann ganz auf. Die Section ergab auch hier eine auffallende Succulenz der Magendarmschleimhaut vom Magen bis zum Anus. Die Lunge enthielt in den Bronchien blutigen Schaum und war mit multiplen Hämorrhagien durchsetzt.

Um die Einwirkung unseres Giftes auf das isolirte Herz studiren zu können, verwandte ich den Williams'schen Apparat, mit Hülfe dessen man bekanntlich einen Kreislauf herstellen kann, dessen treibende Kraft das Froschherz ist. Brachte ich in diesen Apparat Dosen von 0,1—0,25 mg crotonolsaures Natrium gemischt mit 30 cc Blutflüssigkeit, so schlug das Herz 2 Stunden lang rhythmisch weiter, ohne dass die Pulsfrequenz oder das Pulsvolumen abgenommen hätte; ja selbst bei einer 10 Mal so starken Concentration trat nicht sofort Lähmung ein, sondern (in der 1. Stunde wenigstens) sogar eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz und des Pulsvolumens. Es lässt sich daraus schliessen, dass auch beim Warmblüter nicht das Herz an sich gelähmt wird, sondern das im Gehirn befindliche Centrum desselben. Dazu stimmt, dass bei relativ grossen Dosen bei Fröschen häufig das Herz noch erregbar, ja sogar rhythmisch schlagend gefunden wurde, während das Centralnervensystem bereits complet gelähmt war.

Bei den Williams'schen Versuchen war auch Gelegenheit, die Einwirkung des crotonolsauren Natriums aufs Blut zu prüfen. Ich hatte geglaubt, dass dasselbe eine auffallende Fähigkeit besitzen würde, die rothen Blutkörperchen aufzulösen, fand aber, dass bei einer Concentration von 1 : 30000 bis zu 1 : 15000 keine Einwirkung auf die Blutkörperchen ausgeübt wurde.

---

4. Therapeutisches.

Bei der grossen Unempfindlichkeit der Thiere gegen die abführende Wirkung des eingegebenen Crotonöls musste mir daran liegen, den Nachweis zu führen, dass meine Präparate wirklich auf Menschen drastisch einwirken. Dazu bot sich mir schon an mir selbst, ohne dass ich es wollte, hinreichende Gelegenheit, denn es traten bei mir, der ich häufig genöthigt war, die isolirten kratzenden Theile des Oels auf ihren Geschmack zu prüfen, wobei natürlich nur Spuren des Oels in Anwendung kamen, dabei fast regelmässig die heftigsten Durchfälle ein, die sich meist mehrmals wiederholten. Auch beim neutralen Oel blieben sie nicht aus. Weiter findet die energische Wirkung meines Crotonöls vom Darm aus eine besonders ins Auge fallende Bestätigung in der Wirkung auf den Darm Geisteskranker. Die Direction der hiesigen psychiatrischen Klinik war nämlich so freundlich, in dieser Richtung Versuche an 3 Patienten anzustellen, deren Resultate ich hier wiedergebe. In Anwendung kamen Pillen à 30 mg saures Oel.

K. J., Melancholiker, erhält täglich 30 Tropfen Tinct. Opii simpl. und leidet daher an Obstruction. Weder durch abführende

Salze noch durch Klystiere Stuhl zu erzielen. Abends 6 h 2 Crotonpillen; am nächsten Morgen 7 h copiöser Stuhl.

A. T., Paranoiakranke, chronische Obstruction. 2 Pillen um 3 h Nachmittags. Abends 10 h copiöse Entleerung.

J. G., Hysterica, chronische Obstruction. Gewöhnliche Abführmittel erzielen keinen Erfolg. Nur durch reizende Klystiere und hohe Eingiessungen Stuhl zu erzielen. 2 Pillen im Verlauf von 24 Stunden bewirken keinen Stuhl; 3 Pillen copiöse, 3malige Entleerung nach 3 Stunden.

In Anbetracht der Verhältnisse, wie sie der torpide Darm Geisteskranker bietet, und bei Berücksichtigung der im ersten Fall angewandten grossen Opiummengen, scheinen diese Versuche besonders geeignet, die hohe Empfindlichkeit des menschlichen Darms gegen saures Crotonöl zu beweisen.

Mit dem neutralen Crotonöl liess sich bei Geisteskranken mit wirklich hartnäckiger Verstopfung nichts ausrichten, während bei Kranken der Frauenklinik Dosen von 60—100 mg neutrales Oel deutlich den Stuhlgang anregten. Die Geisteskranken verhalten sich also meinen Versuchthieren ähnlich.

Mit der freien Crotonolsäure wurden auch Versuche an Menschen gemacht. Die Application geschah in gut keratinirten Pillen à 3 bis à 30 mg. Dabei stellte sich übereinstimmend an Patienten und Patientinnen der verschiedensten Art heraus, dass Dosen unter 10 mg in ihrer Wirkung unsicher waren, während solche über 10 mg absolut sicher wirkten; aber die Wirkung war stets mit einem sehr unangenehmen Brennen im Mastdarm und Darmtenesmus verbunden, so dass ich zur Fortsetzung solcher Versuche nicht rathen kann.

Ich kann es daher auch nicht billigen, wenn im Med.-chir. Centralbl. 1889, Nr. 27 und in der Deut. med. Wchschr. 1889, Nr. 48, p. 995 das Crotonöl zur Bandwurmkur zusammen mit Chloroform und Glycerin empfohlen wird. Wir haben jetzt so gute Bandwurmmittel, dass wir das Crotonöl bei dieser Kur ausser Acht lassen können. Will man in einem Lande das Crotonöl noch ferner als officinelles Präparat für Menschen beibehalten, so nehme man dazu wenigstens nicht das käufliche Oel, sondern das neutrale Crotonglycerid. Da dasselbe im Darm relativ langsam zerlegt wird, so ist man wenigstens sicher, damit nicht so grossen Schaden wie mit dem gewöhnlichen Präparate anzurichten. Die Haltbarkeit des neutralen Oels ist bei Luftabschluss eine unbegrenzte.

In der Veterinärpraxis würde man gut thun, das Crotonöl sowohl zu äusserlicher als zu innerlicher Verwendung ganz abzuschaffen.

Zum Schluss sei nochmals vor der Verwechslung der Crotonsäure mit der Crotonolsäure gewarnt. Erstere wirkt nach Pohl[1]) nämlich hypnotisch und könnte leicht einmal in der Pharmakotherapie „Mode“ werden, wo dann eine irrthümliche Verwendung von Crotonolsäure statt ihrer Todesfälle zur Folge haben würde.

---

[1]) Julius Pohl, Zur Lehre von der Wirkung substituirter Fettsäuren. Archiv für experim. Path. und Pharm. Bd. **24**, 1888, p. 149.

III.

Ueber Condurangin.

Von

Georg Jukna aus Kurland.

A. Historischer Theil.

I. Ueber die Condurangorinde.

Obgleich A. Hoffmann[1]) in seiner Abhandlung „Ueber den Werth der Condurangorinde in der Therapie" dasjenige, was in der Literatur bis dahin über diese Droge bekannt geworden war, bereits zusammengestellt und wiedergegeben hat, so halte ich es doch für nöthig, dasselbe auch hier noch in Kürze anzuführen und vorauszuschicken, einerseits um vollständig zu sein, andererseits um Vergleiche anstellen zu können in Bezug auf die physiologische Wirkung der rohen Droge und des Condurangins auf Thiere.

1. Anwendung der Rinde in der Therapie und Wirkungsweise derselben.

Die aus Ecuador stammende Droge Condurango oder Cundurango fand im Jahre 1871 zum ersten Male von ärztlicher Seite Anwendung in der Therapie. Der Ursprung der Bekanntschaft des Heilmittels wird auf eine sagenhafte Geschichte zurückgeführt, wonach eine Indianerin ihren an Krebs leidenden Mann, um ihn von den Qualen zu erlösen, mit den als starkes Gift geltenden Samen der Condurangopflanze vergiften wollte. In Ermanglung der Samen habe sie ihm eine Abkochung der Pflanze selbst eingegeben und dadurch zufällig und unfreiwillig die Genesung des Kranken bewirkt.

Die Droge, welche in Ecuador, namentlich in der Provinz Loja, auf obige Geschichte hin viel von sich reden machte, wurde[2]) im

[1]) Inaug.-Dissert. Basel 1881.

[2]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. **1**, p. 364.

März 1871 vom Gesandten von Ecuador in Washington dem State Departement der Vereinigten Staaten von Nordamerica zur Anstellung von chemischen und pharmakologischen Versuchen eingehändigt. Dieselbe stellte, wie aus den Mittheilungen von Antisell[1]) hervorgeht, Rinde und Holz eines Baumes dar, dessen botanischer Charakter wegen der fehlenden Blätter und Wurzeln nicht bestimmt werden konnte. Antisell führte auf Veranlassung des State Departement eine chemische Analyse aus und theilt darüber Folgendes mit: Das Präparat war fast ohne Geschmack, nur wenig bitter und aromatisch beim Kauen und lieferte ausser gelbem, in Alkohol löslichem Harze und Extractivstoffe keine active Substanz, namentlich kein Alkaloid oder flüchtiges Oel.

In denselben Mittheilungen von Antisell finden sich Angaben der Aerzte in Ecuador, Caesares und Eguiguren, wonach die Condurangorinde daselbst gegen Krebs, Fungus haematodes, constitutionelle Syphilis, Blennorrhöen, Caries und scrophulöse Geschwüre mit Nutzen in Anwendung gezogen werde. Auch der nordamericanische Gesandte in Ecuador bestätigte das Factum, dass das Medicament in Ecuador in grossem Ansehen stehe, wo Blätter und Rinde des Baumes besonders im Gebrauche seien, während eine Abkochung der Frucht als Gift gelte.

Jaramillo[2]) in Ecuador berichtet, dass dort ursprünglich das Holz ohne die Rinde in Abkochung gebraucht wurde, erst später Holz und Rinde zusammen. Jaramillo hatte keine Gelegenheit, sich von der specifischen Wirkung des Mittels gegen Krebs zu überzeugen, behauptet aber nach eigener Erfahrung, dass es gegen Syphilis, Rheumatismus und Hautkrankheiten weit sicherer als Sassaparille wirke.

Günstige Erfolge mit Condurango wollen ferner[3]) erzielt haben der Militärchirurg in Guayaquil, Chiribaga, in 2 Fällen bei Krebs sowie bei Rheumatismus, Neuralgie, Otalgie und Ekzem, Destinge bei Carcinoma mammae, Morales bei Syphilis und Gastralgie, während Espinosa zurückhaltender ist und nur von einer Verzögerung des Krebses durch Condurango spricht.

Ehe das State Departement der Vereinigten Staaten von Nordamerica den Bericht der Washingtoner und anderen Aerzte veröffentlichte, bemächtigte sich bereits die Speculation des neuen Mittels; dasselbe wurde mit colossaler Reclame in grossen Quantitäten durch die Firma Bliss, Keene & Co. in New-York in die Vereinigten Staaten und von da aus nach Europa importirt und zu sehr theuren Preisen verkauft. Dr. Bliss[4]) preist Condurango als Heilmittel an, welches von den überraschendsten Resultaten begleitet sei bei Krankheiten, welche bis jetzt allen Mitteln der Wissenschaft trotzten, indem

---

[1]) Antisell, Thomas, On Condurango. Amer. Journ. of Pharm. July, 4. Ser. I, p. 289. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. **1**, p. 364.)

[2]) Jaramillo, Teodoro, Sul Condurango. La nuova med. Liguria I, p. 7. (Virchow-Hirsch. Jahresber. 1872, Bd. **1**, p. 381.)

[3]) Schmidt's Jahrb. der in- und ausländ. gesammten Medicin Bd. **153**, 1872, p. 261.

[4]) Amer. Journ. of Pharm. 4. Serie I, p. 289. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. **1**, p. 364.)

es sich als ein „ausserordentlich kräftiger Blutregenerator“ erwiesen habe. Unter anderem führt Bliss eine Krankengeschichte an, wonach die Mutter des Vicepräsidenten der Vereinigten Staaten, Colifax, von einem Skirrhus der Brustdrüse durch Condurangoabkochung geheilt worden sei. Bliss schreibt vor, das Mittel entweder in Form einer Abkochung (1 Unze auf 1 Pfund) esslöffelweise oder in Form des Fluidextractes theelöffelweise darzureichen.

Die Anpreisungen des Condurango haben indessen bald auch in den Vereinigten Staaten Misstrauen erregt. Der Herausgeber des New York Medical Record, Shrady [1]), erklärte geradezu, dass Dr. Bliss von einem gewissenhaften Beobachter zu einem reinen Speculanten herabgesunken sei. Die Versuche, welche mit Condurango zur Controlle von Smith [2]) und Bahnssen [3]) ausgeführt wurden, fielen negativ aus, während allerdings die nordamericanischen Aerzte Fitsch und Shone [4]) günstige Zeugnisse über Condurango bei Krebs abgaben.

Aus Europa stammt die erste Mittheilung über Condurango von Hulke [5]) in England, der mit direct vom Präsidenten von Ecuador an die Königin von England geschicktem Material im Middlesex-Hospital an 2 Patienten mit Epitheliomen Versuche anstellte, welche weder überhaupt physiologische Wirkungen, noch specielle Besserung des Localleidens oder Allgemeinbefindens der Patienten ergaben.

Mit demselben negativen Resultate hat Pierce [6]) im Westminster-Hospitale das Mittel angewandt.

Vincenzo Palmesi [7]), der mit Condurango die ersten Versuche in Italien unternommen zu haben scheint, hat nicht nur keine Heilwirkung des Mittels gegen Krebs, sondern entschieden ein Fortschreiten des Leidens unter der Condurango-Behandlung gesehen, doch schien nach ihm die örtliche Applicaton des Mittels schmerzlindernd zu wirken. Von demselben Autor angestellte Versuche bei Fröschen und Sperlingen ergaben den Tod der Thiere unter allmählig zunehmender Anästhesie, beschleunigter Herzaction und Athemnoth. Bei der Section fand sich Injection des Darmcanals, besonders der Magenschleimhaut und Blutstauung im Herzen.

Auch Verga und Valsuani [8]), die im Mailänder Hospitale Condurango anwandten, haben keine günstigen Erfolge erzielt.

Nach Versuchen von Gianuzzi und Bufalini [9]) ist das unter

---

[1]) New York med. Rec. Oct. 2, p. 349. (Virchow-Hirsch, Jahresber. Bd. **1,** p. 364.)

[2]) Ibid. Nov. 15. (Virchow-Hirsch ebendaselbst.)

[3]) Philadelphia med. and surg. Rep. Dec. 9, p. 535. (Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.)

[4]) Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.

[5]) Hulke, Condurango root in cases of cancroid. Brit. med. Journ. Oct. 28, p. 497 (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1871, Bd. **1,** p. 365).

[6]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. **1,** p. 381.

[7]) L'Ippocratico Ser. III, vol. **21,** p. 496. Maggio 1872. (Schmidt's Jahrb. 1874, Bd. **161,** p. 92.)

[8]) Valsuani, E., Sul Condurango. Annali univ. di med. 1872, Gennajo, p. 97. (Schmidt's Jahrb. ibid.)

[9]) Gianuzzi ,G. und Bufalini, G., Dell' azione velenosa del Condurango.

dem Namen Condurango bekannt gewordene Krebsmittel, wovon sie eine authentische Probe untersucht haben wollen, giftig und bringt bei Hunden in Pulverform zu 2—14 g innerlich Convulsionen mit Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor, welche auch den Tod zur Folge haben könne. Auch mit Wasser bereits extrahirte (ausgekochte) Condurangorinde wirke in dieser Weise. Bei Fröschen brachte Condurangodecoct, subcutan applicirt, zuerst Abgeschlagenheit und Torpor, später tetanische Convulsionen hervor, und nahe dem Tode war die Reizbarkeit der Nerven erloschen, die der Muskeln erhalten; bei anderen Fröschen trat der Tod ohne Krämpfe ein; das Herz stand still, war aber reizbar. An den Applicationsstellen wurden Reizungserscheinungen nicht beobachtet. Wir werden später sehen, dass von den Beobachtungen dieser Autoren in der That vieles richtig ist.

F. P. de Sanctis[1]) hat Condurango in Form eines Decoctes und einer Tinctur gegen Epitheliom, Pityriasis rubra, Pemphigus foliaceus und Lepra tuberosa ohne Erfolg angewandt; hier und da beobachtete er Hebung des Appetits und der Verdauung. Nach ihm scheine dem Condurango keine besondere Wirksamkeit zuzukommen, höchstens eine vorübergehende Erregung und danach Abspannung des Nervensystems.

Nach Dr. Bofito und Maragliano, die in Prof. de Renzi's[2]) Klinik Versuche mit Condurango bei Krebskranken und Phthisikern anstellten, besitzt Condurango überhaupt keine physiologische Wirkung. Bei relativ grossen Dosen haben sie weder auf die Ernährung, noch auf Respiration und Circulation, noch auf die Temperatur irgend einen Einfluss des Mittels gesehen. Das Mittel wurde in Form eines Decoctes (25,0 : 250,0) gereicht. Ganz grosse Dosen sollen an Strychninvergiftung erinnernde Erscheinungen hervorrufen.

Nach Schroff jun.[3]) in Wien besitzt Condurango keine an Strychnin erinnernde Wirksamkeit, ist jedoch nicht völlig ungiftig, indem daraus bereitetes alkoholisches Extract zu 2—4 g bei Kaninchen die Respirationsfrequenz stark herabsetzt und Verdauung und Appetit stark stört, und in geringen Dosen bei Fröschen Adynamie, Trägheit der Bewegungen, Abnahme der Reflexerregbarkeit, sowie bedeutende Herabsetzung der Frequenz von Puls und Respiration bewirkt; Krämpfe fehlen bei beiden Thierclassen.

Juergensen[4]) in Kopenhagen leitete bei einem weit vorgeschrittenen Zungenkrebs die Condurango-Behandlung ein (3—4 Mal

---

Gaz. med. Lombardia 1872, Nr. 19, p. 153. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. **1**, p. 381.)

[1]) De Sanctis, F. P., Uso terapeutico del Condurango. Il Morgagni Disp. **5**, p. 352. (Schmidt's Jahrb. 1873, Bd. **157**, p. 121.)

[2]) Renzi, de, Stud. di clinica medica practicati durante l'anno scolastico 1871—72. Il Morgagni Disp. **7** e **8**, p. 481—506. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1873, Bd. **2**, p. 7.)

[3]) Schroff jun., C. v., Mittheilungen aus dem pharmakol. Institute der Wiener Universität. Wiener med. Jahrb. 1872, H. 4, p. 420. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1872, Bd. **1**, p. 397.)

[4]) Jürgensen, Condurango mod kroft. Norsk Magaz. f. Lägevidensk. R. 3, Bd. **2**, p. 639. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1873, Bd. **2**, p. 477.)

täglich zu einem Kaffeelöffel vom Extractum Condurango). Anfangs will er eine Besserung des Leidens gesehen haben, Stillstand des Ulcerationsprocesses, Aufhören der Salivation und des Gestankes aus dem Munde, Verkleinerung der geschwollenen Glandulae submaxillares und sublinguales. Die Besserung dauerte aber nur kurze Zeit, die Krankheit setzte von Neuem ein und schritt später unaufhaltsam fort.

In Deutschland begann man die Condurangorinde in der Therapie anzuwenden, nachdem Prof. N. Friedreich[1]) einen Fall von Magenkrebs mitgetheilt hatte, den er im Jahre 1873 auf der Heidelberger Klinik binnen 4 Monaten mit Condurangodecoct vollständig geheilt haben will. Prof. Fr. Schultze, welcher den Fall als Assistent mit verfolgt hat, ist über denselben übrigens durchaus anderer Ansicht.

Einen ähnlichen Fall, ebenfalls mit ausgesprochenen Symptomen des Magenkrebses, theilte Heiligenthal[2]) aus Baden mit, den er unter dem Gebrauche von Condurango-Infus binnen 2 Monaten heilen gesehen haben will.

Ebenso hat Alfr. Obalinski[3]) gegen Epithelialkrebs im Gesichte Condurangodecoct äusserlich und innerlich mit günstigem Erfolge angewandt.

Franz Riegel[4]), der mehrere Fälle von Magenkrebs mit der Condurangorinde behandelte, hat keine Einwirkung auf die Neubildung gesehen; dagegen trat in mehreren Fällen höchst prägnant eine Besserung der Digestion und der Allgemeinerscheinungen während des Condurangogebrauches ein, wesshalb Riegel das Mittel als kräftiges Stomachicum, aber nicht als Specificum gegen Krebs angesehen wissen will.

Mit denselben Resultaten hat auch P. Reich[5]) viele Fälle von Magenkrebs mit der Condurangorinde behandelt.

Dagegen will Saenger[6]), abgesehen von der Wirkung des Mittels als Stomachicum, einen palpablen Tumor am Pylorus unter längerem Condurangogebrauche zum Verschwinden gebracht haben. Das Mittel wurde in Form einer Maceration esslöffelweise 2—3 Mal täglich gereicht.

Nach physiologischen Versuchen von Brunton[7]) in London wirkt Extractum Condurango zu 0,3 auf Frösche und zu 1,0 auf Kaninchen nicht toxisch, vielleicht ein wenig herabsetzend auf die

---

[1]) Friedreich, N., Ein Fall von Magenkrebs. Berl. klin. Wochenschrift 1874, Nr. 1. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **2,** p. 250.)

[2]) Heiligenthal, Aerztl. Mittheil. aus Baden, 1874, Nr. 22. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **2,** p. 250.)

[3]) Chirurg. Centralblatt Bd. **1,** Nr. 12, 1874. (Schmidt's Jahrb. 1875, Bd. **166,** p. 242.)

[4]) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. **11,** Nr. 35, p. 429, Nr. 36, p. 444, 1874. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1874, Bd. **1,** p. 498.)

[5]) Württemb. med. Correspondenzbl. 1876, Nr. 12. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1876, Bd. **1,** p. 435,)

[6]) Ebendaselbst 1875, Nr. 22, p. 173. (Virchow-Hirsch, Jahresber. ibid.)

[7]) Brunton, L., Results of experiments on the general action of Condurango. Journ. of Anat. and Physiol. 1876, p. 486. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1876, Bd. **1,** p. 435.)

Reflexaction, verändert den Blutdruck nicht und hat keinen Einfluss auf die Contraction der Gefässe. Die von Gianuzzi behauptete tetanisirende Action will Brunton fälschlich auf eine Embolie der Lungenarterien nach der Injection unfiltrirter Lösungen des Extractes in die Jugularvene zurückführen.

Prof. v. Nussbaum[1]) in München empfiehlt, um das Missverhältniss zwischen Bindegewebe und Epithel bei Krebs zu beseitigen und eine Ernährungsveränderung herbeizuführen, von inneren Mitteln neben Arsenik und Jod auch die Condurangorinde, durch welche er zwar keine vollständige Heilung, aber doch ausserordentliche und langdauernde Besserung erzielte.

Burkart[2]) in Stuttgart hat das genannte Mittel in mehreren Fällen von Krebs benutzt. In einem Falle bei Magenkrebs, ferner bei Colon- und Uteruskrebs blieb das Mittel ohne Erfolg. Dagegen erzielte er in einem anderen Falle von Magenkrebs mit allen für den Krebs charakteristischen Symptomen durch den Gebrauch von Condurango bedeutende Besserung; das Erbrechen hörte auf, die Cardialgien wurden seltener und schwanden zuletzt ganz, der Appetit hob sich, die Resistenz im Epigastrium wurde geringer, das Allgemeinbefinden besserte sich. Burkart spricht der Condurangorinde zwar eine specifische Wirkung gegen Krebs ab, erklärt sie aber als ein vorzügliches Stomachicum, um die Thätigkeit des Magens wieder zu beleben.

Aehnlich lautet darüber das Urtheil des württembergischen ärztlichen Vereins[3]). Nach Beck regt Condurango den Appetit an und ist beim chronischen Magencatarrh, bei Anämie und Chlorose zu empfehlen. Die Hauptwirkung des Mittels scheine in einer Besserung der Ernährung zu bestehen. Nach Bever schwanden in einem Falle Lymphdrüsentumoren am Halse durch dieses Mittel. Ebenso beobachtete Bauer ein vollständiges Zurückgehen der Lymphdrüsentumoren; selbst geschwollene Lymphdrüsen im Bereiche carcinomatöser Erkrankung sah Schabel nach dem Gebrauche von Condurango kleiner werden. Stang fand das Mittel bei Mastdarmkrebs wirkungslos, dagegen beobachtete Bever ganz auffallende Besserung durch Hebung der Ernährung und der Kräfte bei einem Manne mit sehr grossem Unterkiefercarcinom, und Stiegele sen. sah danach wiederholt eine langsamere Ausbreitung der Brustdrüsenkrebse, sowie eine langsamere Beeinträchtigung der Ernährung.

Mit sehr günstigem Erfolge haben Drszewezky und Erichsen[4]) im Marienhospitale zu St. Petersburg im Jahre 1874 in 2 Fällen von Magencarcinom Condurango (2 Mal täglich 1 Esslöffel eines Decoctes von 15,0 : 500,0, auf 180,0 eingekocht) angewandt. In anderen von ihnen mit Condurango behandelten Fällen von Magenkrebs war

---

[1]) Bayer. ärztl. Intelligenzbl. Jahrg. **22,** Nr. 11, 1875. (Schmidt's Jahrb. 1880, Bd. **186,** p. 84.)

[2]) Württemb. Correspondenzbl. Jahrg. **46,** Nr. 6, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189,** p. 135 ff.)

[3]) Ibidem Jahrg. **46,** Nr. 16, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189,** p. 135 ff.)

[4]) Petersburger medic. Wochenschr. 1876, Nr. 1, 2 und 3. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189,** p. 135 ff.)

das Mittel wiederum ohne besonderen Nutzen. In den beiden ersterwähnten Fällen waren ausgesprochene Symptome eines Magenkrebses während des Lebens vorhanden. Bei einer längeren Behandlung mit Condurango wurden beide Kranken sehr gebessert. Die Diagnose „Magenkrebs" wurde dadurch bestätigt, dass in dem einen Falle nach 1½ Jahren ein Recidiv auftrat, in dem anderen dagegen, wo der Patient 3 Monate nach der Genesung an einer zufälligen anderen Krankheit starb, die Section und die histologische Untersuchung Reste eines früher bestandenen Magencarcinoms nachwies.

J. v. Dieterich[1]) zu Burtneck in Livland theilt auch 2 Fälle, anscheinend von Magencarcinom, mit. In dem einen Falle, wo der Tumor im Epigastrium äusserst hart und noch beweglich war, will er mit Condurango völlige Heilung erzielt haben; im zweiten Falle, wo das Leiden bereits vor 4 Jahren begonnen hatte und der Tumor viel grösser, weicher und absolut unbeweglich war, ging der Patient auch unter der Condurango-Behandlung bald zu Grunde. v. Dieterich vermuthet im ersten Falle einen Skirrhus, im zweiten einen Medullarkrebs und meint, dass Condurango nur bei einem Skirrhus heilsam wirke, indem das Mittel das bindegewebige Stroma zur Wucherung mit nachträglicher Schrumpfung und Schwund der zelligen Elemente bringe, auf letztere direct aber keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss ausübe.

A. Kottmann[2]) hat in der Schweiz in 2 Fällen von zugänglichem Carcinom Condurango äusserlich als Abkochung angewandt und will einen günstigen Erfolg insofern gesehen haben, als das Mittel auf die Krebsgeschwüre eine im hohen Grade reinigende, ja ätzende Wirkung ausübte und gesunde, rothe, weiche Granulationen hervorrief.

Burkmann[3]) in Strehlen berichtet über 2 Fälle von Magencarcinom, in denen er das fragliche Mittel mit günstigem Erfolge angewandt haben will.

Im ärztlichen Verein zu Basel[4]) haben sich im Anschluss an einen Vortrag von A. Haegler über einen Fall von Schrumpfung von Lebertumoren und auffallender Besserung des Allgemeinbefindens nach Einleitung von Condurango-Behandlung mehrere Stimmen für die Verwendung dieses Mittels erhoben. Courvoisier sah in 2 Fällen Verkleinerung von Krebsknoten bei der Condurango-Behandlung, Massini nach mehrmonatlichem Gebrauch wiederholt auffallend günstige Wirkung, desgleichen Barth in einem Falle von Magenkrebs. — Ausser dem Decoct wurde in Basel auch ein Vinum Condurango und eine dem Fluidextract nachgebildete Essentia Condurango gebraucht, welche letzten zwei Mittel dort noch jetzt sehr üblich sind.

---

[1]) Petersburger medic. Wochenschr. 1876, Nr. 24. (Schmidt's Jahrb. ebendaselbst.)

[2]) Schweizer ärztl. Correspondenzbl. Jahrg. **4,** Nr. 52, 1876. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189,** p. 135 ff.)

[3]) Allg. med. Centralztg. Jahrg. **47,** Nr. 67; August 1878. (Schmidt's Jahrb. daselbst.)

[4]) Schweizer ärztl. Correspondenzbl. Jahrg. 1880, Nr. 14, p. 459; Nr. 15, p. 492. (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1880, Bd. **1,** p. 473.)

Alfred Hoffmann[1]), der in Basel während mehrerer Jahre Versuche über den Werth und die Wirkung der Condurangorinde angestellt hat, ist zu der Ueberzeugung gekommen, dass, wenn die Condurangorinde auch nicht ein absolut sicheres, so doch sehr empfehlenswerthes Mittel gegen Krebs sei. Bei Magenkrebs werden nach Hoffmann unter consequentem Gebrauch von Condurango die Schmerzen und das Erbrechen gelindert, der Appetit und die Verdauung gehoben, so dass die Besserung durch das Steigen des Körpergewichtes direct nachgewiesen werden kann. — Das Mittel wurde von Hoffmann in folgenden Formen gereicht: a) als Macerationsdecoct, 15,0 Cort. Condurango während 12 Stunden mit 360,0 Wasser macerirt und darauf auf 180,0 eingekocht; b) als einfaches Decoct 15,0 : 180,0; c) als Fluid-Extract nach Bliss, Keene & Co. bereitet; d) als Tinctur 1,0 : 5,0; e) als Vinum Condurango, das Extract in Malagawein gelöst.

Trotz dieser vielen günstig lautenden Urtheile über den Werth der Condurangorinde, namentlich bei Magenkrebs, hat man sie in neuerer Zeit doch mehr und mehr verlassen, offenbar desshalb, weil von vielen Seiten wiederum Fälle veröffentlicht wurden, wo das Mittel ohne Nutzen angewandt worden war. Ausserdem ist in den Fällen von Magenkrebs, wo man das Mittel mit gutem Erfolg angewandt haben will, immer die Diagnose „Krebs“ angezweifelt worden.

L. Riess[2]) hat neuerdings den Versuch gemacht, der Condurangorinde wiederum zu ihrem Werth und ihrer Bedeutung zu verhelfen, indem er sagt, dass sie sehr mit Unrecht missachtet und verworfen worden sei. Er glaubt dieselbe nach seiner reichen Erfahrung gerade bei dem Magencarcinom dringend empfehlen zu können. Stets trat nach längerem Gebrauch auch in drei schweren, weit vorgeschrittenen Fällen, eine wesentliche Besserung ein. Vorhandene Schmerzen liessen nach, die Kranken bekamen Appetit, und nicht selten hob sich das Körpergewicht in beträchtlicher Weise. Auch die fühlbaren Tumoren verkleinerten sich. Riess sagt zum Schluss seiner Mittheilung, dass wir in der Condurangorinde ein Mittel besitzen, „dessen Wirkungen über die eines Stomachicums weit hinausgehen“. Als beste Verordnung hält Riess ein Decoct der Rinde von 10,0 : 180,0 mit Zusatz von Syrup. Cort. Aurant. 20,0, pro die zu verbrauchen.

In neuester Zeit hat sich auch H. Schulz[3]) über Condurango sehr günstig geäussert: „Versuche, die unter meiner Leitung von Kaempfe[4]) an Gesunden mit der alkoholischen Tinctur angestellt wurden, ergaben durchgehend eine deutlich vermehrte Zunahme der Esslust; in einem Falle, wo im Verlaufe einer gleichzeitigen Milchkur wiederholte Durchfälle aufgetreten waren, verschwanden diese völlig unter dem Gebrauche der Tinctur. Angezeigt ist der

---

[1]) Siehe das Citat auf S. 81.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. **24**, 1887, Nr. 10. (Schmidt's Jahrb. 1887, Bd. **214**, p. 36.)

[3]) Hugo Schulz, Grundriss der praktischen Arzneimittellehre. Stuttgart 1888, p. 137.

[4]) Guido Kaempfe, Ueber die Wirkung einiger Amara beim gesunden Menschen. Inaug.-Dissert. Greifswald 1885.

Gebrauch der Rinde in gewissen Fällen von chronischer Erkrankung des Magens, sowie bei Verdacht auf Carcinom. In vielen Fällen wirkte das Decoct (15,0 : 200,0) neben Steigerung der Esslust auch günstig auf die gleichzeitig bestehenden Magenschmerzen ein."

C. A. Ewald[1]) giebt zwar auch die günstige Wirkung des Condurango auf das Allgemeinbefinden beim Magenkrebs zu, wovon er sich selbst oft genug habe überzeugen können, führt sie aber darauf zurück, dass durch die Condurango-Behandlung der beim Magenkrebs zugleich bestehende Magencatarrh gebessert werde, nicht aber der Krebs als solcher. In den Fällen von Magenkrebs, welche durch Condurango geheilt sein sollen (es werden die Mittheilungen von Friedreich, Drszewezky-Erichsen und Riess citirt), bezweifelt er die Diagnose „Magenkrebs". Ewald empfiehlt daher die Condurangorinde als ein vortreffliches Stomachicum nicht nur bei Magenkrebs, sondern auch bei genuinem Magencatarrh, spricht aber dem Mittel eine specifische Wirkung gegen Krebs ab.

Tschelzow[2]) hat den Einfluss des Condurangodecoctes auf die Absonderung der Verdauungssäfte geprüft, indem er bei Hunden eine Magen- resp. Darm- und Gallenblasenfistel anlegte, die Thiere einige Zeit hungern liess und ihnen dann, nachdem der Magen noch vorher mit Wasser ausgespült und die pro Minute gelieferte Menge der einzelnen Verdauungssäfte bestimmt worden war, Condurangodecoct (8,0 : 180,0) in den Magen brachte und jetzt wieder die pro Minute gelieferte Menge der einzelnen Verdauungssäfte bestimmte. Er ist zu dem Resultate gelangt, dass das Condurangodecoct die Absonderung des Magensaftes nur wenig, die des Pancreassaftes dagegen und der Galle ziemlich stark vermehre.

Auch die neueste pharmakotherapeutische Publication, welche im Moment, wo dieses Manuscript zum Abdruck kommt, vorliegt, Cloëtta-Filehne's Lehrbuch der Arzneimittellehre[3]), äussert sich über unser Mittel nicht ungünstig: „Es lässt sich nicht leugnen, dass die Condurangorinde als Stomachicum gute Dienste leisten kann; sie bringt sehr häufig bei Magengeschwüren und Magengeschwülsten eine wesentliche Besserung hervor, vermindert die Schmerzen und den Brechreiz und ist eines der besten Mittel zur Verbesserung des Appetites."

Aus dieser kurzen Zusammenstellung der bisherigen, mir zugänglichen Mittheilungen über die therapeutische Verwendung und die Wirkung der Condurangorinde sieht man, dass die Meinungen der einzelnen Autoren über den Werth und die therapeutische wie auch physiologische Wirkung des Mittels zwar auseinander gehen, dass jedoch Niemand direct schädliche Wirkungen gesehen hat und dass gerade die letzten, möglichst kritschen Veröffentlichungen sich über unser Mittel entschieden lobend aussprechen. Die Verschiedenartigkeit der mit Condurango erzielten Erfolge ist vielleicht zum Theil auf die Form, in welcher das Mittel in einzelnen Fällen

---

[1]) C. A. Ewald, Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1888, p. 182.

[2]) Botkin's klin. Wochenschrift; Petersburg, Jahrg. 1888, Nr. 16 und 17, p. 301.

[3]) 5. und 6. Auflage. Freiburg 1889, p. 164.

dargereicht worden ist, zurückzuführen, da das wirksame, resp. giftige Princip der Condurangorinde in Folge seiner besonderen Eigenschaften, die weiter unten näher beschrieben werden sollen, nicht bei jeder Darreichungsform zur Verwendung gelangen kann; ich sage „vielleicht", weil ich nicht sicher angeben kann, ob das toxikologisch wirksame Princip auch das therapeutisch wirksame ist; zum Theil ist die Verschiedenheit des Erfolges aber ohne Zweifel auch darauf zu beziehen, dass unter dem Namen „Condurango" verschiedene Pflanzen in den Handel gebracht werden, so dass bei den mit Condurango angestellten Versuchen hier und da wohl auch eine unechte Droge zur Anwendung gelangt sein dürfte.

2. Die verschiedenen Arten der Condurangorinde, resp. die statt derselben in den Handel gebrachten Drogen.

Ich muss mich hier darauf beschränken, die einzelnen, unter dem Namen Condurango in den Handel kommenden Drogen kurz anzuführen, und will nur von der echten Condurangorinde eine genauere Beschreibung geben, wobei ich mich an die Angaben halte, welche ich in der Literatur vorfinde.

Die Condurangorinde[1]) wird nach Triana von Gonolobus Condurango, einer neuen Art aus der Familie der Asclepiadeen, abgeleitet, welche in Ecuador und Peru einheimisch ist. Diese Condurangorinde wird allgemein als die echte und wirksamste angesehen. Jedoch wird der Name Condurango oder Cundurango noch anderen Rinden von Pflanzen derselben Familie beigelegt. So in Neu-Granada der Rinde der Macroscepis Trianae Decaisne, in den westlichen Cordilleren von Ecuador der des Condurango aus Huancabamba oder Cundurango blanco. Die Pflanze heisst dort[2]) Bejuco de perro oder Mataperro[3]), weil man mit dem Aufgusse derselben Hunde tödtet. — H. G. Reichenbach erklärte sie für eine neue Art und beschrieb sie als Marsdenia Condurango. Die Vermuthung, dass sie mit Gonolobus Condurango identisch sei, hält Reichenbach für ausgeschlossen und stellt die Marsdenia als die echte Condurangorinde hin.

Im pharmaceutischen Jahresbericht (7. Jahrg. 1872, p. 37) finde ich erwähnt, dass in Ecuador allein über 50 andere, theilweise ebenfalls den Gonolobeen angehörige, darunter auch mehrere milchsaftführende und giftige Lianengewächse (Bejucos) existiren sollen.

Einige der Condurango nahe verwandte Gonolobusarten, wie G. riparius Kth., G. viridiflorus Roem. et Sch., G. glandulosus Poep., G. macrophyllus Mchx., G. discolor Roem. et Sch., werden[4]) in ihrer Heimath als Heilmittel und zur Bereitung eines Pfeilgiftes verwendet.

---

[1]) L. Böttticher, Archiv der Pharmacie, dritte Reihe, 1882, **20**, p. 643.

[2]) F. A. Flückiger, Pharmakognosie des Pflanzenreiches. Zweite Aufl. 1883, p. 554.

[3]) Bejuco heisst spanisch die Liane (Schlingpflanze), perro Hund, matár tödten.

[4]) Geissler und Moeller, Realencyclopädie der Pharmacie, Bd. **4**, 1888, p. 714.

Vor Kurzem [1]) ist noch eine Condurangosorte von Mexico als ein Ersatz für die echte, von Gonolobus Condurango Triana stammende Ecuadorrinde angeboten. Es hat sich jedoch erwiesen, dass diese neue Droge mit der echten Condurangorinde nur einen gemeinsamen Namen trägt, im Uebrigen aber mit ihr in nichts übereinstimmt.

Ausserdem werden [2]) noch die kleingeschnittenen Stengel der in Venezuela einheimischen Mikania Guako als Condurango in den Handel gebracht. Ueber diese siehe F. L. Strumpf's Arzneimittellehre (Bd. II, p. 13 ff. Berlin 1855) und M. v. Pettenkofer's Inaug.-Dissertation (München 1843).

Nach Schroff jun.[3]) ist der echte Condurango ein milchsaftführendes, holziges Schlinggewächs, und kommt am westlichen Abhange der Anden in Ecuador in einer Höhe von 4—5000 Fuss vor. Schroff beschreibt den makroskopischen Bau der Rinde folgendermassen:

„Die Droge bildet theils rinnenförmige, theils röhrenförmige, verhältnissmässig schwere, 4—8,8 cm lange, 2—6 mm dicke Rindenstücke, welche völlig geruchlos sind und nur schwach bitter, aber nicht aromatisch schmecken. Die Aussenfläche ist seltener hellgelblichbraun mit spärlichen Andeutungen flacher Querrisse, ziemlich glatt, mit warzenförmigen Hervorragungen und schwarzen punktförmigen Flechtenansätzen versehen, viel häufiger dagegen von einer rauhen, unregelmässige Längsfurchen und schwache Längsrisse darbietenden braunen Borke gebildet, welche hie und da Reste einer silbergrauen Epidermis trägt. Obwohl nicht spröde, fehlt doch stellenweise die Borke und zeigt darunter die fahlgelbe Rinde blossliegend. Innenfläche längsfaserig, schmutzig-röthlichgelb. Bruch an dicken Exemplaren körnig, an dünnen Stücken ziemlich eben und an der Grenze der Mittelrinde lange, dünne, borstenförmig emporstehende Fasern zeigend, welche von den daselbst vorkommenden Bündeln von Bastfasern herrühren. Auf dem glatten Querschnitt erscheinen auf gelblichem Grunde in mehr oder weniger deutlichen tangentialen Reihen angeordnete rothgelbe Punkte, die unter dem Mikroskop als Gruppen von Steinzellen sich erweisen."

In Bezug auf den mikroskopischen Bau der Rinde will ich die Beschreibung von L. Bötticher[4]) wiedergeben, welche mit der von A. Vogl[5]) im Allgemeinen übereinstimmt und noch einige Vervollständigungen enthält:

„Zu äusserst findet sich eine verschieden starke, etwa 10—15 Lagen zählende Korkschicht, die in ihrer Structur dem gewöhnlichen Kork entspricht. Unter dem Korke liegt eine ziemlich starke Schicht dickwandigen, collenchymatischen Gewebes, dessen Zellen vielfach wohlausgebildete rhombische Einzel- und Zwillingskrystalle einschliessen; gleichzeitig finden sich in dem Collenchym einzelne Stärkekörner. Die Wandungen des nun folgenden primären Parenchyms sind dünner; als Inhalt dieser Zellen nimmt man, ganz besonders in etwas älteren Rinden, grössere Stärkekörner in reichlicher Menge wahr, ebenso zahlreiche, meist einzeln in den Zellen liegende Krystalldrusen von Calciumoxalat und vereinzelte, ziemlich weite, hin- und hergebogene, einfach verzweigte Milchsaft-

---

[1]) Chemikerztg. Cöthen 1888, Nr. 24, p. 392 ff.

[2]) Alb. Wigand, Lehrbuch der Pharmakognosie. Dritte Auflage, 1879, p. 122.

[3]) Wiener med. Presse Jahrg. **13,** Nr. 1, p. 18, 1872. (Pharmac. Jahresber. **7.** Jahrg., 1872, p. 74; daselbst findet sich auch eine Beschreibung der Rinde von Uloth aus Neues Jahrb. für Pharm. Bd. **37,** p. 65.)

[4]) Siehe das Citat auf S. 90.

[5]) Zeitschr. des allgem. österr. Apothekervereins, Jahrg. 1872, p. 109.

röhren. Innerhalb des primären Rindenparenchyms liegen in ziemlich regelmässigen Abständen Gruppen von farblosen sclerotischen Fasern; diese Fasern haben meist ein enges Lumen und sind sehr lang gestreckt. Noch im primären Rindenparenchym, an der Grenze des Bastes, finden sich ebenfalls in ziemlich regelmässigen Abständen Nester von grossen, stark verdickten, grobgetüpfelten, gelben Steinzellen. In den älteren Rindenstücken liegen solche Steinzellen in 2 oder 3 lockeren Kreisen, während dann die sclerotischen Gruppen wenig oder gar nicht ausgebildet sind. Das zwischen beiden, resp. zwischen den verschiedenen Steinzellenkreisen liegende Parenchym enthält zahlreiche, leicht an ihrem dunklen Inhalte kenntliche Milchsaftröhren, Zellen mit Oxalatdrusen und solche, die mit Stärke gefüllt sind; die Stärke ist wiederum besonders in älteren Rinden in grosser Menge vorhanden. Im Bast finden sich zahlreiche, meist einzelne oder zu 2—3 vereinigte Reihen radial verlaufender grosser Zellen, welche Stärke enthalten, zuweilen unterbrochen von kleineren, Krystalldrusen enthaltenden Zellen. Zwischen diesen radialen Zellenreihen (den Markstrahlen) finden sich, unregelmässig eingestreut, Milchsaftröhren und Siebröhren, einzeln oder auch zu kleineren Gruppen vereinigt, und von kleineren parenchymatischen, stärkeführenden Zellen umschlossen."

Dieser Beschreibung von Böttticher sind sehr anschauliche Abbildungen beigefügt.

Die neueste pharmakognostische Beschreibung unserer Rinde stammt von J. Moeller[1]). Danach kommt die Rinde in fingerlangen Röhren oder Rinnen von 1—7 mm Dicke vor. Aussen ist sie bräunlich, weichkorkig oder warzig-schuppig, unterseits derb längsstreifig, am Bruche körnig, am Querschnitt grauweiss mit gelblichen Körnern. — An den zartzelligen Plattenkork schliesst sich ein Phelloderm an, welches zahlreiche Einzelkrystalle führt. Auf dem Querschnitte sind Mittel- und Innenrinde einander sehr ähnlich, da die kurzzelligen Markstrahlen wenig hervortreten und Bastfasern (die primären Bündel ausgenommen) fehlen. In beiden finden sich Steinzellengruppen, endlose, dünne aber derbrandige Milchsaftschläuche und kurzgliederige weite Siebröhren; das Parenchym enthält theils Stärke in einfachen oder zusammengesetzten Körnchen, theils Krystalldrusen. Ein instructives Bild veranschaulicht diese Schilderung.

3. Bestandtheile der Condurangorinde.

Nach der chemischen Analyse von Antisell[2]) enthält die Rinde 8 % Wasser und liefert beim Verbrennen 12 % Asche; die übrigen 80 % bestehen aus organischen Stoffen, und zwar aus:

einer fetten, in Aether ganz und in starkem Alkohol nur partiell löslichen Materie	7,0 %
gelbem, in Alkohol löslichen Harze	2,7 %
Gummi und Glycose von der Stärke	5,0 %
Tannin, gelbem und braunem Farbstoffe	12,6 %
Zellstoff, Lignin etc.	63,5 %

Eine krystallisirbare organische Base konnte ebenso wenig wie ätherisches Oel darin entdeckt werden.

In einer anderen[3]), aber ungenauen Analyse wird eine weiss-

---

[1]) Lehrbuch der Pharmakognosie. Wien 1889, p. 242.
[2]) l. c.; ferner Pharmaceut. Jahresber. Jahrg. **6**, 1871, p. 158.
[3]) Schmidt's Jahrb. 1872, Bd. **153**, p. 261.

liche amorphe Masse von stechendem Geschmack und eine gelbliche harzartige Substanz von etwas benzoëähnlichem Geruch erwähnt, die auf der Haut Hitzegefühl und Jucken errege. Als den wirksamen Bestandtheil sehen die Americaner das gelbe Harz an.

Eine unter dem Titel „Étude sur le Gonolobus Condurango“ von Fräulein J. van Diest[1]) verfasste Arbeit enthält ausser einer Uebersicht der bisherigen Mittheilungen über die Condurangorinde auch das Ergebniss der von der Verfasserin selbst angestellten chemischen Untersuchung. Letztere stimmt im Ganzen mit der von Antisell darin überein, dass die Pflanze, abgesehen von einem durch überhitzte Dämpfe aus dem harzigen Stoffe abscheidbaren ätherischen Oele von aromatischem Geruch und, abgesehen von einem amorphen Bitterstoffe, nur die gewöhnlichen Bestandtheile der Pflanzen enthält. Alkaloide und Glycoside fehlen also.

1872 hat G. Vulpius[2]), von dem wir im nächsten Abschnitt noch zu sprechen haben, die Condurangorinde hinter einander mit Aether, Alkohol, Wasser, Salzsäure und Kalilauge extrahirt und dann die Auszüge der Reihe nach auf darin aufgenommene Bestandtheile geprüft. Von den dabei erzielten und besprochenen Bestandtheilen verdienen anscheinend nur die folgenden hier einer Erwähnung:

zwei eigenthümliche Harze,
ein harziger und krystallinischer Bitterstoff,
eisengrünende Gerbsäure und
ein durch Alkali dunkelgelb werdendes Chromogen.

Daraufhin glaubt Vulpius annehmen zu dürfen, dass, wenn Condurango wirklich die von ihm gerühmten Wirkungen besitze, nur die beiden Harze als Träger derselben anzusehen sein dürften, und dass in Folge dessen eine Tinctur aus starkem Alkohol oder ein spirituöses Extract als empfehlenswerthe Arzneiformen der Condurangorinde zu betrachten seien.

F. A. Flückiger[3]) will im Jahre 1882 ausser einem Bitterstoffe noch ein Alkaloid aus der Condurangorinde erhalten haben, beide aber amorph und nur in sehr geringer Menge.

Auch Schmiedeberg[4]) sagt, dass die Condurangorinde ausser einem eigenartigen Glycoside eine strychninartig wirkende Base in sehr geringer Menge enthalte.

In J. Möller's schon erwähntem Lehrbuche der Pharmakognosie vom Jahre 1889 findet sich folgende Angabe über die wirksamen Bestandtheile der Condurangorinde: „Trotz wiederholter Untersuchungen konnten specifisch wirkende Bestandtheile nicht dargestellt werden. Nur Spuren eines Bitterstoffes und eines strychninartig wirkenden Alkaloids will man gefunden haben.“

---

[1]) Thèse présentée à la faculté de philosophie de Bern. Louvain 1878, 8°, 32 pp. (Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. **189**, p. 135 ff.)

[2]) N. Jahrb. für Pharm. Bd. **37**, p. 193 und 257. (Pharmaceut. Jahresber. 1872, p. 80.)

[3]) l. c.

[4]) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 1. Aufl. Leipzig 1883, p. 120; 2. Aufl. 1888, p. 160.

II. Ueber das Condurangin.

Mit diesem Namen hat G. Vulpius[1]) ein von ihm im Jahre 1885 aus der Condurangorinde erhaltenes Glycosid belegt. In Bezug auf die Entdeckung des Condurango-Glycosides sagt Vulpius Folgendes:

„Bei einer im Jahre 1872 ausgeführten und im „Jahrbuch der Pharmacie“ veröffentlichten Arbeit über die damals von America aus als neuestes Mittel gegen Carcinom empfohlene Condurangorinde, welche jedoch bezüglich eines in letzterer vermutheten wirksamen Alkaloids ebenso geringe Aufhellung brachte, als eine von mir im Jahre 1878 in grösserem Massstab unternommene Wiederholung derselben, war es mir schon aufgefallen, dass die kalt bereiteten wässerigen Auszüge sich beim Erwärmen sehr stark trübten. Diese Thatsache drängte sich meiner Erinnerung wieder auf beim Studium einer Mittheilung von Tanret[2]) über das von ihm aus der Wurzel von Asclepias Vincetoxicum hergestellte Vincetoxin. Auch hier wurde ein sehr ausgesprochenes Trübwerden der wässerigen Lösung des Extractes beim Erwärmen beobachtet. Die Vermuthung, dass ein und derselbe oder doch ein nahe verwandter Körper auch das Trübwerden der wässerigen Condurangoauszüge veranlassen könne, lag um so näher, als die Stammpflanze der Condurangorinde, Gonolobus Condurango Triana, gleichfalls der Familie der Asclepiadeen angehört. Es wurde desshalb die Condurangorinde genau auf die Weise behandelt, nach welcher Tanret das Vincetoxin gewann.“ Diese Weise wird gleich näher besprochen werden.

B. Chemischer Theil.

Ich werde auch in diesem Theile bereits einige Thierversuche kurz zu erwähnen haben, weil gerade diese dazu führten, das Condurangin als ein Gemisch zu erkennen.

I. Darstellung des Condurangins und Condurangoharzes.

Die grobgepulverte Rinde wurde von G. Vulpius mit 1%iger Kalkmilch zum steifen Brei ausgestossen und derselbe durch Percolation mit kaltem Wasser erschöpft. Der klare Auszug gab beim Sättigen mit Chlornatrium einen nicht ganz unerheblichen Niederschlag, welcher, auf einem Filter gesammelt, mit concentrirter Chlornatriumlösung gewaschen und nach dem Trocknen mit Chloroform ausgezogen, an letzteres so viel darin löslicher Substanz abgab, dass nach Behandlung dieses Auszuges mit Thierkohle beim Verdunsten des Chloroforms ein fester Rückstand hinterblieb, dessen Gewicht 1,2 % der verwendeten Rinde betrug.

---

[1]) Archiv für Pharmacie, dritte Reihe, Bd. **23**, 1885, p. 299.
[2]) Journ. de Pharmacie et de Chimie Sér. 5, vol. **11**, p. 210. Paris 1885.

In der Absicht, vielleicht eine grössere Ausbeute an Condurangin aus der Rinde zu erhalten, habe ich den Versuch gemacht, auf die leichte Löslichkeit des Glycosides in Alkohol Rücksicht nehmend, die Rinde mit 95—96%igem Alkohol zu extrahiren. Zu diesem Behufe wurden 80 g Rinde[1]) mit der 4fachen Menge 95—96%igen Alkohols übergossen, 48 Stunden stehen gelassen und darauf der Alkohol abfiltrirt. Um aus dem klaren grünlichen Filtrate das Harz, welches natürlich neben dem Glycosid in dem Alkohol gelöst war, zu entfernen, wurde das Filtrat fast bis zur Trockene eingedampft, der weiche harzige Rückstand mit recht viel Wasser versetzt und gut durchgerührt, wobei eine gelblichweisse Emulsion entstand, die unverändert durchs Filter ging. Diese Emulsion wurde so lange mit Aether ausgeschüttelt, als die ätherische Schicht sich noch überhaupt grün färbte und aus der wässerigen unteren Schicht Bestandtheile aufnahm. Zur Erleichterung des Ausschüttelns wurde vordem etwas Chlornatriumlösung hinzugesetzt. Der Aether wurde jedesmal von der wässerigen Lösung, welche allmählig klar wurde, vorsichtig abgehoben, die einzelnen Portionen zu einander gethan und das Ganze zum Verdunsten bei Seite gestellt, wobei eine dunkelgrüne harzige Masse als Rückstand hinterblieb, auf deren eventuellen Glycosidgehalt vorläufig keine Rücksicht genommen wurde. Die rückständige, ziemlich klare wässerige Lösung wurde nun mit concentrirter Chlornatriumlösung versetzt und der dabei entstandene Niederschlag nach der von Vulpius angegebenen Methode weiter verarbeitet. Auf diese Weise habe ich 0,4 g Glycosid erhalten oder 0,5 % der verwendeten Rinde, also bedeutend weniger als von Vulpius angegeben worden ist. Es kommt hier eben der Umstand in Betracht, dass, wie ich später fand, der Aether der wässerigen Conduranginlösung einen Theil des Glycosids entzieht.

Ferner habe ich versucht, die Rinde mit verdünntem (4%igem und 25%igem) Alkohol zu extrahiren. Das hierbei gewonnene Filtrat war von dunkelbraunrother Farbe. Dieses Filtrat wurde bis auf ein Viertel eingedampft, nach dem Erkalten mit concentrirter Chlornatriumlösung versetzt, nach einiger Zeit filtrirt und der Filterrückstand nach Vulpius weiter verarbeitet. Bei diesem Verfahren betrug der Chloroformrückstand zwar 1,38 % der verwendeten Rinde, war jedoch im Wasser nur zum Theil löslich, was offenbar auf einen Theil zugleich extrahirten Harzes zurückzuführen ist. Desshalb bin ich, um ein Glycosid von den angegebenen, weiter unten zu besprechenden Eigenschaften zu erhalten, zu dem von Tanret und Vulpius angegebenen Verfahren zurückgekehrt, wobei ich, gleichgültig, ob ich grössere oder kleinere Mengen der Condurangorinde zur Verarbeitung nahm, nur circa 0,9 % Glycosid aus der verwendeten Rinde erhalten konnte.

Da ich das neben dem Condurangin in der Condurangorinde enthaltene Harz auch giftig fand, so habe ich die Rinde, nachdem sie bereits zum Zweck der Glycosidgewinnung mit Wasser extrahirt

---

[1]) Die erste hierbei angewandte Condurangorinde habe ich vom Apotheker H. Sturm in Dorpat bezogen, welcher mir versicherte, dass es die echte Ecuadorrinde sei; sie stimmte auch, wenigstens den äusseren Merkmalen nach, mit der Beschreibung der echten Condurangorinde überein. Später habe ich die echte Condurangorinde in grösserer Quantität von Gehe & Co. in Dresden bezogen; dieselbe war von gleicher Beschaffenheit wie die von H. Sturm bezogene.

und mehrere Male damit ausgewaschen worden war, nochmals mit 95%igem Alkohol extrahirt, filtrirt und das Filtrat zur Trockene eingedampft, wobei als Rückstand ziemlich bedeutende Quantitäten einer schmutziggrünen Harzmasse hinterblieben. Um das Harz von etwa beigemengtem Glycosid, welches noch nachträglich aus der Rinde extrahirt worden sein konnte, zu befreien, wurde die harzige Masse in Eisessig gelöst, diese Lösung mit Wasser versetzt und die hierbei entstandene milchartig aussehende Emulsion, welche unverändert durchs Filter ging, mit etwas Sodalösung versetzt. Das Harz blieb jetzt beim Filtriren auf dem Filter zurück. Dieser Filterrückstand wurde mehrere Male mit Wasser ausgewaschen, nochmal in Alkohol gelöst und letzterer eingedampft. Das Condurangin in Eisessig gelöst, mit Wasser und Sodalösung versetzt, giebt keinen Niederschlag.

Ein Alkaloid, welches Flückiger und Schmiedeberg aus der Condurangorinde erhalten haben wollen, habe ich darin nicht gefunden. Leider hat Flückiger weder die Darstellungsweise, noch die Eigenschaften des Alkaloids angegeben. Von Schmiedeberg sind ebenfalls über die Darstellungsweise keine Angaben gemacht worden. Das Alkaloid scheint eben nur in minimalen Mengen vorhanden zu sein.

II. Chemische Eigenschaften des Condurangins und Condurangoharzes.

Das Condurangin stellt nach G. Vulpius[1]) ein schwach gelblich gefärbtes Pulver von aromatisch bitterem Geschmack dar. Wird es in einem ihm gleichen Gewichte Weingeist gelöst, so lange Aether zugesetzt, als noch eine Trübung entsteht, die Mischung mit ihrem halben Volumen Wasser geschüttelt und der Ruhe überlassen, so liefern die hierbei entstehenden beiden Flüssigkeitsschichten beim Verdunsten Rückstände, deren Eigenschaften in den meisten Punkten übereinstimmen, mit Ausnahme jedoch des Umstandes, dass der etwa fünf Sechstel der Substanz betragende Verdunstungsrückstand der wässerigen Schicht nicht in Aether und der Rückstand der ätherischen Schicht, aus welcher durch Ausschütteln mit Wasser und verdünnter Säure sehr geringe Spuren eines basischen Körpers und einer Verbindung von saurem Charakter entfernt waren, nicht in Wasser löslich ist. Wohl aber löst sich der letztere in der wässerigen Lösung des ersteren und muss somit dieser als sein eigentliches und natürliches Lösungsmittel gelten. Beide Antheile aber sind sowohl in Weingeist wie auch in Chloroform löslich. Aus den geringen Unterschieden im Verhalten der durch Behandeln des Vincetoxins mit Aether erhaltenen beiden Antheile und angesichts der übereinstimmenden, bei der Elementaranalyse[2]) gewonnenen Resultate hat Tanret den Schluss gezogen, dass es sich hier nur um zwei Modificationen des nämlichen Körpers handle. Es mag dahingestellt bleiben, in wie weit diese Auffassung gerechtfertigt erscheint, keinesfalls soll dieselbe ohne

---

[1]) l. c.

[2]) Tanret hat für die beiden durch Aether getrennten Antheile des Vincetoxins die Formel $C_{16}H_{12}O_6$ gefunden.

Weiteres auf die aus Condurangorinde erhaltene, durch Aether in zwei Theile trennbare Substanz übertragen werden.

Die wässerige Lösung des wasserlöslichen Körpers trübt sich beim Erwärmen, ganz besonders aber thut dies diejenige der beiden vereinigten Theile, so dass schon ein Gehalt von zwei Procent genügt, um die Flüssigkeit noch weit unter dem Siedepunkt des Wassers in eine ziemlich feste Gallerte zu verwandeln. Sowohl Trübung als gallertartiger Zustand verschwinden, wenn auch langsam, so doch vollständig wieder in niederer Temperatur, so dass also hier ein Körper vorliegt, welcher sich in Bezug auf die Beschaffenheit seiner wässerigen Lösungen bei verschiedener Temperatur genau umgekehrt verhält wie Leim.

Sämmtliche hier erwähnte Eigenthümlichkeiten zeigt auch das von Tanret dargestellte Vincetoxin. Die wässerige Lösung des aus Condurango gewonnenen Körpers verhält sich auch insofern ganz analog, als sie zwar nicht direct, wohl aber nach vorhergehendem mehrstündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure alkalisches Kupfertartrat reducirt. Der Glycosidcharakter der Substanz ist damit ausser Zweifel gesetzt. Das neben Glycose bei Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren entstehende Spaltungsproduct stellt sich als ein in der Hauptsache in Wasser unlöslicher, amorpher, harzartiger Körper von rothbrauner Farbe dar, welcher wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Verbindungen ist. Wenigstens spricht dafür der Umstand, dass er an Benzin und verdünnte Alkalien bei successiver Behandlung damit kleine Antheile abgiebt, während die Hauptmenge intact bleibt. In Alkohol, Aether und Chloroform ist er vollständig löslich.

Die nicht zu verdünnte wässerige Lösung des Condurangoglycosids wird, wenn gleichzeitig eine Mineralsäure zugegen ist, durch Jodjodkalium braun, durch Kaliumquecksilberjodid weiss gefällt und giebt auch mit Tannin einen sehr starken weissen Niederschlag, keinen dagegen mit Pikrinsäure. Ferner wird das Glycosid durch Chlornatriumüberschuss aus seiner Lösung in Wasser abgeschieden. Dieses Verhalten, welches mit demjenigen des Vincetoxins völlig übereinstimmt, spricht sehr deutlich dafür, dass auch das Condurangoglycosid zu jener von Tanret neugeschaffenen Gruppe von Verbindungen gehört, welche zwar als Glycoside zu betrachten sind, aber gleichwohl durch verschiedene allgemeine Alkaloidreagentien gefällt werden und sich weiterhin durch Fällbarkeit mittelst Chlornatrium auszeichnen. Tanret rechnet hierzu neben dem Vincetoxin noch Convallamarin, Digitaleïn, Cedrin, eventuell auch das Glycyrrhizin. Ob das Condurangoglycosid mit dem Vincetoxin völlig identisch ist oder jener neuen Gruppe unter dem besonderen Namen „Condurangin“ einzureihen sein wird, kann mit Sicherheit wohl nur durch die Elementaranalyse festgestellt werden, welche Vulpius nicht angestellt hat und die auch in den Rahmen meiner Aufgabe nicht hineingehörte. Für erstere Annahme scheint übrigens auch der Umstand zu sprechen, dass, wie das Vincetoxin, so auch das Condurangoglycosid aus nicht zu verdünnter wässeriger Lösung durch Ammoniumcarbonat, Kaliumacetat, sowie durch die Sul-

fate von Magnesium, Eisen und Kupfer gefällt wird. So weit Vulpius.

Zu diesen Angaben, welche ich bestätigen muss, kann ich noch Folgendes hinzufügen:

Das Condurangin, ein amorphes Pulver, enthält im lufttrockenen Zustande 4,2% Wasser und 0,8% Aschenbestandtheile und ist stickstofffrei. Es löst sich in Wasser ziemlich langsam auf; die Lösung schäumt stark beim Schütteln; bei längerem Aufbewahren schimmelt sie, falls man nicht sterilisirt hat, und scheint sich theilweise zu zersetzen, da auf dem Boden des Gefässes sich feste, unlösliche Partikel absetzen. Versetzt man die wässerige Lösung mit verdünnten Säuren, so werden nach einiger Zeit bereits in der Kälte geringe Mengen Glycose abgespalten, wobei die Lösung leicht getrübt wird. Freie Glycose ist in der frischen, neutralen Conduranginlösung nicht vorhanden. Ich habe versucht, den Procentgehalt der Glycose, welche beim Kochen der Glycosidlösung mit verdünnten Mineralsäuren abgespalten wird, zu bestimmen. Zu dem Zwecke wurde eine 2%ige Glycosidlösung mit 1%iger Schwefelsäure in einer gut verschlossenen Flasche 5 Stunden lang im Wasserbad erhitzt. Die ganze Lösung verwandelte sich anfangs in eine ziemlich feste Gallerte, welche beim weiteren Kochen sich wieder verflüssigte unter Abscheidung eines festen harzartigen Körpers. Behufs feinerer Zertheilung dieses ausgefallenen Körpers wurde der Inhalt der Flasche oft stark durchgeschüttelt. Allmählig nahm die Lösung eine bräunliche Farbe an. Nach 5stündigem Kochen und Erkaltenlassen der Lösung wurde letztere von dem harzartigen Spaltungsproduct abfiltrirt, die Flasche sowie das Filter mehrere Male mit Wasser ausgewaschen, das Filtrat mit Kalilauge neutral gemacht, auf ein bestimmtes Volumen gebracht und mittelst Fehling'scher Lösung der Gehalt an der mit Traubenzucker nicht identischen Glycose bestimmt. Derselbe, als Traubenzucker gerechnet, betrug 13,15% des verwendeten wasser- und aschefrei gerechneten Glycosids. Zur Controlle wurde ein zweiter Versuch auf dieselbe Weise ausgeführt und ergab an Glycose 13,18%. Bei einem weiteren Versuche wurde 1,5%ige Schwefelsäure benutzt und 6 Stunden gekocht; es ergab sich ein Gehalt an Glycose von 13,49%. Um das Gewicht des harzigen zweiten Spaltungsproductes zu bestimmen, wurde dasselbe mit Alkohol aufgenommen, ein abgemessener Theil der alkoholischen Lösung eingedampft, mehrere Stunden bei 100—105° C. getrocknet und dann gewogen. Dieses harzige Spaltungsproduct betrug 60—62% des ursprünglichen Glycosids und war fast frei von Aschenbestandtheilen. Die übrigen fehlenden Procente des verwendeten Glycosids können zum Theil vielleicht darauf bezogen werden, dass der Zucker schwächer reducirt als Dextrose, wenigstens ergab das Eindampfen eines Theiles vom neutralisirten Filtrate stets mehr Glycose, als Dextrose der Titration nach hätte vorhanden sein dürfen. Es wurde ferner das nach 5stündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure zurückgebliebene harzartige Spaltungsproduct, nachdem es so lange mit Wasser ausgewaschen worden war, bis darin keine Glycose mehr nachgewiesen werden konnte, zum zweiten Male mit 1%iger Schwefelsäure 5 Stunden gekocht; dabei konnten im Filtrate noch geringe Mengen abgespaltener

Glycose nachgewiesen werden, ja bei einer nochmaligen Wiederholung des Versuches waren noch immer Spuren von neu abgespaltener Glycose nachzuweisen. Die letzten Reste der Glycose lassen sich also nur schwer gewinnen, während der grössere Theil verhältnissmässig leicht abgespalten wird. Man kann also rechnen, dass die aus dem Condurangin abspaltbare Glycose auf Fehling'sche Lösung so wirkt, wie 14% Traubenzucker es thun würden. Genauere Bestimmungen lagen mir vom rein medicinischen Standpuncte aus fern.

Der harzige Rückstand betrug nach 3maligem Kochen zu je 5 Stunden nur noch 38,41% des ursprünglichen Glycosids. Dieser Rückstand stellt einen braunen, in trockenem Zustande harten, harzigen Körper dar, der in Wasser unlöslich, in Alkalien beim Kochen zum Theil löslich ist; in Alkohol, Aether und Chloroform löst er sich vollständig auf. Dieses Spaltungsproduct ist anfangs noch giftig, je länger man es aber mit verdünnten Mineralsäuren kocht, desto mehr nimmt es an Giftigkeit ab (vgl. Versuch 59).

Die Glycose ist nicht gährungsfähig, was daraus hervorgeht, dass sie mit frischer Hefe, deren Wirksamkeit vorher mit Traubenzucker festgestellt wurde, gemischt und in einem über Quecksilber umgekehrten Reagensgläschen an einen warmen Ort gestellt, während dreier Tage keine Entwicklung von Kohlensäure zeigte.

Schon oben ist erwähnt, dass die wässerige Conduranginlösung auch ohne Säurezusatz beim Erwärmen stark getrübt wird, so dass schon eine 2%ige Lösung in eine ziemlich feste Gallerte verwandelt wird; bei weiterem Erhitzen verflüssigt sich diese Gallerte wieder unter Abscheidung eines zusammengeballten, harzig aussehenden Körpers, der auf der ziemlich klaren, nur leicht opalisirenden Lösung schwimmt. Eine 2%ige wässerige Conduranginlösung wird bereits bei einer Temperatur von 34—35° C., also bei längerem Halten des Gefässes in der Hand, dicklich, lässt sich aber durch Zusatz von Wasser, welches dieselbe Temperatur besitzt, mischen und verflüssigen. Ein eigentliches Gerinnen der Lösung, d. h. Ausscheidung eines zusammengeballten Klumpens, beginnt erst bei einer Temperatur von 50—60° C. Säuren und Alkalien beeinflussen die Gerinnung der Conduranginlösung beim Erwärmen nicht; Alkohol hebt die Gerinnung erst bei einer Concentration von 40% auf.

Es verhält sich das Condurangin, was die Gerinnung seiner wässerigen Lösung beim Erwärmen betrifft, ähnlich wie das Eiweiss; es scheint ein grosses Molecül zu besitzen, da es durch thierische Membranen nicht dialysirbar ist (vgl. Versuch 63), und verhält es sich in Bezug auf letztere Eigenschaft gleich der Quillajasäure und dem Sapotoxin.

Da die Condurangorinde in der Praxis oft in Form eines Decoctes verordnet wird, so schien es mir von Wichtigkeit zu sein, daraufhin zu untersuchen, ob beim Kochen der wässerigen Conduranginlösung das ganze Glycosid ausgefällt wird, oder ob ein Theil noch in Lösung bleibt, und wie sich eventuell die beiden Antheile zu einander und in Bezug auf die toxikologische Wirkung verhalten. Zu diesem Behufe wurde 1 g wasser- und aschefreies Glycosid in 2%iger wässeriger Lösung in einer Flasche so lange gekocht, bis sich die anfangs entstandene Gallerte wieder verflüssigte und auf der Ober-

fläche der klaren Lösung ein zusammengeballter Körper ausschied. Die leicht opalisirende Lösung wurde heiss abfiltrirt und Flasche wie Filter mit heissem Wasser ausgewaschen. Von dem auf ein bestimmtes Volumen gebrachten Filtrate wurde ein kleiner Theil eingedampft, der eventuelle Rückstand mehrere Stunden bei 100—105° C. getrocknet und gewogen. Es erwies sich, dass von dem ursprünglichen 1,0 g Glycosid 0,2331 g, d. h. **23,31** % beim Kochen in Lösung zurückgeblieben war. Diese Lösung will ich mit I bezeichnen. Der darin enthaltene Rest von Condurangin lässt sich beim Sättigen der Lösung mit Chlornatrium auch noch ausfällen. Der beim Kochen ausgefallene Antheil des ursprünglichen Glycosids löste sich in kaltem Wasser auch ohne den ersten Antheil, zum Unterschiede von dem durch Aether aus der wässerigen Conduranginlösung getrennten Antheile, innerhalb 10—12 Stunden wieder vollständig auf. Auch von dieser auf ein bestimmtes Volumen gebrachten Lösung II wurde ein kleiner Theil eingedampft, getrocknet und gewogen. Das Gesammtgewicht dieses zweiten Antheiles betrug 0,7669 g, d. h. **76,69** % des ursprünglichen Glycosids. Jetzt wurden beide Lösungen, nachdem man sich zuvor noch überzeugt hatte, dass darin keine freie Glycose vorhanden war, mit 1%iger Schwefelsäure gekocht. Die Lösung I wurde dabei nur wenig getrübt, während die Lösung II sich wiederum in eine Gallerte verwandelte, welche sich bei weiterem Kochen unter Abscheidung eines harzigen Körpers verflüssigte. Nach dem Erkalten wurden die Lösungen filtrirt, mit Kalilauge neutral gemacht und mittelst Fehling'scher Lösung der Gehalt an als Dextrose gerechneter Glycose bestimmt. Der in Lösung I enthaltene Antheil ergab 0,0450 g Glycose oder **19,30** %, während der in Lösung II enthaltene Körper, welcher etwas mehr als drei Viertel des ursprünglichen Glycosids betrug, 0,0909 g Glycose lieferte oder **11,85** %. Zur Controlle wurde auf dieselbe Weise ein zweiter Versuch angestellt und ergab

an I, d. h. an beim Kochen in Lösung zurückgebliebener Substanz 0,2529 g oder **25,29** % des verwendeten Glycosids; von diesem Antheil wurde 0,0502 g oder **19,85** % Glycose abgespalten;

an II, d. h. an beim Kochen ausgefallener Substanz 0,7471 g oder **74,71** % des verwendeten Glycosids, und es wurde von diesem zweiten Antheile 0,0891 g oder **11,92** % Glycose abgespalten.

Um die beiden Antheile auf ihre Giftigkeit zu prüfen, wurden, da der beim Kochen in Lösung gebliebene Antheil von 1,0 g Glycosid sich schon früher als unwirksam erwiesen hatte, 3,0 g Glycosid in wässeriger Lösung gekocht; fast die ganze heiss abfiltrirte Lösung, welche über 0,5 g festen Rückstandes enthielt, wurde einer Katze per os beigebracht. Das Thier bot nur sehr geringe Vergiftungserscheinungen dar (vgl. Versuch 60), trotzdem 0,5 g für Katzen fast die 10fache tödtliche Dosis von dem gewöhnlichen Glycosid ist. Obgleich also dieser Antheil des ursprünglichen Glycosids auch ein ausgesprochenes Glycosid darstellt, von dem mehr Glycose sich abspalten lässt als von dem ursprünglichen Glycosid als solchen oder von dem beim Kochen der Glycosidlösung ausgefallenen Antheile, so ist es doch relativ ungiftig.

Um dem eventuellen Einwande, dass die Giftigkeit in Folge des Kochens abgenommen haben könnte, zu begegnen, wurde von dem beim Kochen ausgefallenen Antheile des zweiten Versuches 0,05 g, also eine 10 Mal kleinere Dosis als beim obigen Versuche, einer Katze per os gegeben, und es traten hiernach dennoch sehr schwere Vergiftungserscheinungen auf (vgl. Versuch 60).

Aus diesen Angaben lässt sich der Schluss ziehen, dass, wenn in der Praxis ein Condurangodecoct verordnet wird, dieses nicht heiss filtrirt werden darf, sondern erst, nachdem es erkaltet ist und 10—12 Stunden gestanden hat, wofern man überhaupt das Condurangin darin haben will. Freilich steht es zur Zeit ja noch keineswegs fest, dass dieses Princip der Rinde einen therapeutischen Werth besitzt. Sollte Letzteres der Fall sein, so wäre es noch zweckmässiger, die Rinde entweder direct oder nach dem Auskochen mit Wasser und Abfiltriren der heissen Lösung mit Alkohol zu extrahiren und die Condurangorinde in Form einer Tinctur, eines Fluidextracts oder eines weinigen Auszuges anzuwenden.

Nach einer Angabe von C. Binz[1]) sind zwei Arten von Condurangodecocten zu unterscheiden, klare und etwas trübe Decocte; die klaren sollen unwirksam sein. Worauf Binz diese Trübung des Condurangodecocts bezieht, ist nicht gesagt, aber es ist denkbar, dass sie mit dem glycosidischen Principe der Rinde in Zusammenhang steht.

Als fernere Lösungsmittel für das Condurangin will ich ausser Aethylalkohol angeben Amylalkohol und Chloroform, während Aether und Benzin nur geringe Spuren von dem Glycosid aufnehmen. In Petroleumäther ist das Condurangin vollkommen unlöslich. Der in Benzin lösliche Theil des Glycosids stellt einen weisslichen, in Wasser, Aether, verdünnten Säuren und Alkalien unlöslichen, in Alkohol löslichen Körper dar.

Das nach dem von Vulpius angegebenen Verfahren dargestellte Condurangin scheint nach meinen Versuchen kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens zwei chemisch und physiologisch verschiedenen Substanzen zu sein. Vulpius selbst erwähnt bereits, dass die Auffassung Tanret's, es handle sich bei dem durch Aether in zwei Theile trennbaren Vincetoxin nur um zwei Modificationen des nämlichen Körpers, keinesfalls ohne Weiteres auf das Condurangoglocosid übertragen werden darf. Diese Ansicht von Vulpius findet, abgesehen davon, dass der Rückstand der ätherischen Schicht 3—4 Mal stärker giftig wirkt, als der der wässerigen Schicht, noch darin eine Unterstützung, dass das Condurangin beim Kochen in wässeriger Lösung in zwei sich chemisch und physiologisch verschieden verhaltende Theile zerlegt wird, sowie in dem Verhalten des Glycosids bei Behandlung mit Benzin, wobei ebenfalls eine Trennung in zwei chemisch und physiologisch verschiedene Substanzen eintritt. Ich glaube daraus schliessen zu müssen, dass mindestens zwei Glycoside in dem sogen. Condurangin enthalten

[1]) C. Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. Zehnte Auflage. Berlin 1889, p. 125.

sind; das eine ist relativ ungiftig, fällt beim Kochen in wässeriger Lösung nicht aus und lässt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren relativ viel Glycose abspalten, während das andere ziemlich stark giftig ist, weniger Glycose abspalten lässt als das erstere und beim Kochen in wässeriger Lösung ausfällt. — Nach dem Verhalten des Glycosids bei Behandlung mit Aether scheint es noch ein Harzglycosid zu enthalten, welches in der wässerigen Lösung des eigentlichen Glycosids löslich ist, bei Schütteln mit Aether in letzteren übergeht und in reinem Wasser nicht mehr löslich ist. Dass dieser in Aether übergehende Antheil auch einen glycosidischen Charakter besitzt, wird durch die Möglichkeit, auch aus ihm durch verdünnte Mineralsäure beim Kochen Glycose abzuspalten, bewiesen.

Wie oben bereits erwähnt, wurde die Condurangorinde, nachdem sie vorher mit Wasser ausgezogen war, nochmals mit 95%igem Alkohol extrahirt. Nach Verdunsten der grünlichen alkoholischen Lösung bis zur Consistenz eines dicken Syrups und Erkalten des Rückstandes, stellt letzterer eine harzige, feste, in dicken Lagen dunkelgrüne, in dünnen gelblichgrüne Masse dar, die sich pulverisiren lässt. Sie ist in Alkohol, Aether, Chloroform und Amylalkohol löslich; Benzin nimmt den grössten Theil, Petroleumäther dagegen nur einen kleinen Theil davon auf. Ferner ist die Harzmasse löslich in Eisessig, concentrirter Schwefel- und Salpetersäure, sowie beim Kochen und gleichzeitigen Schütteln mit stark verdünnten Lösungen von Aetzkali, Aetznatron, Ammoniak und kohlensaurem Natron, in Wasser und verdünnten Säuren dagegen unlöslich. Letztere spalten, ebenso wie beim Condurangin, nach längerer Einwirkung auch von derjenigen Harzmasse, welche von etwaigem Glycosid nach dem oben angegebenen Verfahren mit Eisessig und kohlensaurem Natron befreit worden war, Spuren von Zucker resp. Glycose ab. Beim Kochen mit 1%iger bis 3%iger Schwefelsäure wird zwar mehr Glycose abgespalten, jedoch geht die Spaltung sehr schwer von Statten. Nach 18stündigem Kochen mit 1%iger Schwefelsäure wurden etwa 2,5% Glycose abgespalten. Der Rückstand wurde noch 4 Mal der Reihe nach zu je 6—10 Stunden mit frischer Säurelösung gekocht, wobei das zweite Mal 0,8%, die anderen Male nur Spuren von Glycose abgespalten wurden. Ich habe auch versucht, in alkoholischer Lösung mit Schwefelsäure das Harz zu spalten, habe aber dabei keinen erheblich grösseren Procentgehalt an Glycose erhalten können.

Dieser Körper muss demnach als ein sogen. Harzglycosid betrachtet werden. Andererseits wurde die Löslichkeit in verdünnten Alkalien, woraus es wieder durch verdünnte Säuren ausgefällt werden kann, für eine Harzsäure sprechen, obgleich in alkoholischer Lösung mit Lakmuspapier keine saure Reaction nachgewiesen werden kann. Es handelt sich hier wahrscheinlich auch noch um ein Gemisch von verschiedenen Körpern, wofür auch sein Verhalten gegen Benzin und Petroleumäther spricht.

Von Jalapin, welches ebenfalls ein Harzglycosid darstellt, ist bekannt[1]), dass es durch Kochen mit Barythydrat verändert wird,

[1]) Poleck und Samelson, Ueber das Jalapin. Tagebl. d. Naturforscherversammlung zu Magdeburg 1884, p. 81. (E. R. Kobert, Jahresbericht über Fortschritte der Pharmakotherapie. Strassburg 1885, p. 395.)

wobei die giftige Wirkung desselben verloren geht. Es wurde desshalb auch das Condurango-Harzglycosid mit Barythydrat innig gemischt, mit Wasser versetzt und längere Zeit gekocht. Ein ganz geringer Theil des Harzglycosids war dabei in Lösung übergegangen, welcher durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt wurde. In Wasser war dieser Niederschlag unlöslich. Nach Auswaschen dieses Niederschlags mit Wasser und Auflösen durch Zusatz von etwas kohlensaurem Natron wurde er einem Frosch subcutan injicirt, erwies sich aber als vollständig ungiftig. Der grösste Theil des Harzglycosids blieb bei dem Kochen mit Barythydrat ungelöst. Dieser Theil wurde mit Alkohol aufgenommen, etwaiger Baryt durch Schwefelsäure ausgefällt, filtrirt und die kleinen Mengen überschüssiger Schwefelsäure durch kohlensaures Natron neutralisirt. Nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung wurde ein Theil des Rückstandes in kohlensaurem Natron gelöst und einer Katze per os beigebracht. Das Thier starb unter den für das Condurangoglycosid resp. Harzglycosid charakteristischen Vergiftungserscheinungen (vgl. Versuch 61). Es hat sich also in Bezug auf das Verhalten gegen Barythydrat zwischen dem Jalapin und dem Condurango-Harzglycosid keine Analogie herausgestellt, d. h. das Jalapin wird durch Baryt ungiftig, das Condurangin aber nicht. Dies erklärt sich wohl daraus, dass das Jalapin ein Säureanhydrid ist, das Condurangin und sein Harz aber nicht.

III. Reactionen des Condurangins und Condurangoharzes.

In der Beschreibung des Condurangins von Vulpius sind bereits auch einige Reactionen angeführt; namentlich hebt Vulpius hervor, dass das Condurangoglycosid durch einige allgemeine Alkaloidreagentien gefällt wird und sich ferner durch Fällbarkeit mittelst Chlornatrium auszeichnet. Zu diesen Reactionen kann ich noch folgende hinzufügen.

1. Reactionen des Glycosids und Harzglycosids in Substanz.

Concentrirte Schwefelsäure löst beide Glycoside mit tief rother Farbe auf, die immer dunkler, zuletzt dunkelbraun wird. Durch Zusatz von Kali bichromicum färbt sich die Lösung grün, dagegen durch Zusatz von einigen Tropfen rauchender Salpetersäure wird die dunkelbraune Lösung hellroth, durch weiteren Zusatz von rauchender Salpetersäure gelbroth.

Rauchende Salpetersäure löst beide Glycoside mit anfangs gelblicher Farbe auf, die darauf roth und immer dunkler wird, zuletzt in eine dunkelviolette übergeht; beim Erwärmen wird die Lösung hellgelb, durch Zusatz mit Kali bichromicum grün.

Concentrirte Salpetersäure löst beide Glycoside gelb auf; durch Zusatz von Kali bichromicum wird die Lösung grün.

Concentrirte Salzsäure löst das Glycosid zum Theil auf mit grünlicher, beim Erwärmen dunkelgrüner Farbe. Zusatz von Kali bichromicum erzeugt keine Veränderung.

Concentrirte Essigsäure löst beide Glycoside mit grünlicher Farbe auf; Zusatz von Kali bichromicum ruft keine Veränderung hervor.

2. Reactionen der Glycosidlösung.

Jodkalium giebt in saurer Lösung einen braunen Niederschlag.
Brombromkalium giebt in saurer Lösung nach einiger Zeit eine Trübung.
Kaliumquecksilberjodid giebt in saurer und alkalischer Lösung einen weissen, flockigen Niederschlag.
Kaliumcadmiumjodid erzeugt in saurer Lösung einen voluminösen Niederschlag.
Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure } geben in saurer Lösung einen weissen, flockigen Niederschlag.
Pikrinsäure, Platinchlorid, Zinnchlorid, Zinnchlorür, Kaliumbichromat } rufen keine Veränderung der verdünnten wässerigen Conduranginlösung hervor.
Fröhde's Reagens giebt einen voluminösen farblosen Niederschlag.
Desgleichen auch Tannin.
Salicylsäure giebt einen weisslichen, flockigen Niederschlag.
Carbolsäure giebt einen gelatinösen Niederschlag.
Ferrid- und Ferrocyankalium, Eisenchlorid, Salpetersaures Silber, Essigsaures Kupfer, Neutrales essigsaures Blei } rufen keine Fällung hervor.
Bleiessig, sowie ammoniakalisches Bleiacetat geben einen voluminösen Niederschlag.
Essigsaures Kali giebt eine leichte Trübung.
Concentrirte Lösungen von
Kaliumsulfat, Natriumsulfat, Ammoniumsulfat, Magnesiumsulfat, Kupfersulfat, Zinksulfat } geben einen flockigen, resp. voluminösen Niederschlag.
Concentrirte Lösung von Ferrum sulfuricum oxydulatum giebt einen braunen Niederschlag.
Concentrirte Lösungen von
Chlornatrium, Chlorkalium, Chlorammonium, Chlorcalcium, Chlorbaryum } veranlassen ebenfalls eine voluminöse, resp. flockige Fällung.
Concentrirte Lösungen von Jodkalium und Jodnatrium geben keinen Niederschlag.
Die oben erwähnte Angabe von Vulpius wird durch die ange-

führten Reactionen bestätigt. Ausserdem muss für das Condurangin als charakteristisch bezeichnet werden, dass es aus seiner wässerigen Lösung nicht nur durch Uebersättigen mit Chlornatrium, sondern auch durch concentrirte Lösung der meisten Chloride und Sulfate gefällt wird. Die einzelnen Niederschläge bieten dagegen nichts Charakteristisches dar.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass eine Sublimatlösung von 1 : 1000 die wässerige Conduranginlösung nicht verändert. Es liesse sich vielleicht durch Zusatz von Sublimat die Conduranginlösung steril erhalten, was für subcutane Injectionen von grosser Wichtigkeit wäre.

C. Pharmakologischer Theil.

Bei den Thierversuchen, welche ich behufs Feststellung der physiologischen, resp. toxikologischen Wirkung des Condurango angestellt habe, sind folgende Präparate angewandt worden:

1. Das Condurangin, welches Prof. R. Kobert in grösserer Quantität vom Apotheker Holdermann, früher in Seelbach, jetzt in Lichtenthal bei Baden-Baden, genau nach der Vorschrift von Tanret und Vulpius hat darstellen lassen und welches auch alle die von beiden letztgenannten Autoren angegebenen Eigenschaften besass. Prof. Kobert hat mit diesem Condurangin, sowie mit dem Originalpräparat von Vulpius bereits im Jahre 1885 einige Thierversuche angestellt; er hat mir überlassen, dieses Thema fortzusetzen und mir sowohl seine diesbezüglichen Versuchsprotokolle, als auch das Condurangin zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen tiefsten Dank ausspreche.

2. Das von mir selbst ebenfalls nach derselben Vorschrift dargestellte Condurangin, welches auch dieselben Eigenschaften hatte wie das obige Präparat. Da ich aber nur kleine Quantitäten der Substanz dargestellt habe, so wurde meistentheils, namentlich zu allen chemischen Versuchen, das obige Präparat angewandt.

3. Ein auf unsere Veranlassung von E. Merck dargestelltes Condurangin, dessen Wirkungen mit den obigen beiden Präparaten ziemlich identisch war.

4. Nachdem es sich herausgestellt hat, dass das Condurangoharz, d. h. das Harzglycosid, auch ganz dieselben toxikologischen Wirkungen besitzt wie das Condurangin, so wurde zu vielen Thierversuchen auch dieses Harzglycosid benutzt, und zwar in gelöster Form. Durch Zusatz von einigen Tropfen einer Lösung von kohlensaurem Natron zum trockenen Harzglycosid, Erwärmen dieses Gemisches und Hinzufügen einer genügenden Quantität Wasser entsteht beim Kochen und forwährendem Schütteln des Reagensgläschens eine vollkommen klare, graugelbe Lösung.

In Bezug auf die Grösse der tödtlichen Dosis liess sich zwischen dem Condurangin und dem Harzglycosid kein besonders auf-

fallender Unterschied constatiren. Das Harzglycosid wirkt vielleicht etwas stärker als das Condurangin.

In Bezug auf die Applicationsweise der angeführten Präparate bei Thieren will ich Folgendes vorausschicken:

Es wurden die genannten Substanzen den Thieren sowohl 1. subcutan, als auch 2. intravenös und 3. mittelst der Magensonde per os in den Magen beigebracht. Die subcutane und intravenöse Application des Condurangins ist insofern unangenehm, als die Lösung, wenn sie nicht ganz frisch zubereitet ist, nicht steril ist; es entstehen bei subcutaner Application Abscesse unter der Haut an den Injectionsstellen; bei intravenöser Application tritt dem entsprechend leicht eine septische Infection ein, welche Processe die Beobachtung der einzelnen durch das Condurangin hervorgerufenen Symptome sehr stören. Dass die Conduranginlösung sich durch Zusatz von Sublimat in gewissem Grade sterilisiren lässt, ist bereits oben erwähnt worden. Zu intravenöser, resp. subcutaner Application habe ich nachher die Harzglycosidlösung benutzt, welche durch einfaches Kochen sterilisirt werden kann. Uebrigens bieten die Thiere bei allen den genannten Applicationsweisen ganz gleiche Vergiftungserscheinungen dar, nur treten letztere bei intravenöser Application selbstverständlich rascher auf und ist die tödtliche Dosis des Giftes bei directer Einführung ins Blut etwas kleiner, als bei subcutaner und stomachaler Application. Das Vergiftungsbild ist namentlich auch bei stomachaler Application sehr schön zu beobachten, wesshalb ich dieser bei Thierexperimenten den Vorzug geben möchte. Die Einwirkung des Trypsins, resp. eines Pancreasauszuges hebt die Giftigkeit des Condurangins nicht auf (vgl. Versuch 62), da sie dasselbe weder zu spalten noch sonst wie umzuwandeln vermögen.

I. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern.

Meine Versuche habe ich an Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Hühnern, einem Eichhörnchen, einer Taube, zwei Nebelkrähen und einer Fledermaus ausgeführt.

Am besten lässt sich das Vergiftungsbild bei Hunden und Katzen beobachten. In den Vordergrund desselben treten die Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems, und zwar sind die einzelnen Symptome, welche die vergifteten Thiere bei kleineren und grösseren Dosen des Giftes darbieten, diesen Dosen entsprechend graduell verschieden. Bei kleineren Dosen äussern sie sich in einer auffallenden Veränderung des Ganges der Versuchsthiere, welcher eine gewisse Aehnlichkeit mit der Ataxie besitzt. Zuerst werden die hinteren Extremitäten (bei Hunden und Katzen) ergriffen; dieselben bieten anfangs eine gewisse Steifigkeit, späterhin eine scheinbare Schwäche dar, ich sage scheinbare Schwäche, da die rohe Muskelkraft erhalten ist, denn wenn man die Extremitäten kneift oder drückt, so werden sie kräftig angezogen. Die Thiere sind in Folge dessen beim Gehen sehr unsicher und unbeholfen, setzen die hinteren Extremitäten oft kreuzweise, knicken mit denselben nach

hinten ein, wackeln mit dem Hinterkörper hin und her und drohen bald auf die eine, bald auf die andere Seite zu fallen, ja fallen oft wirklich hin. Auch beim ruhigen Stehen knicken die Thiere fortwährend nach hinten ein und gerathen ins Schwanken; lehnt man sie aber mit der einen Seite an irgend einen festen Gegenstand an, so können sie verhältnissmässig gut stehen. Es scheint demnach, als ob es sich um Störung der Coordination handelt. Die Affection geht bald auch auf die vorderen Extremitäten und auf den Kopf über. Die Thiere werden auch auf den vorderen Extremitäten unsicher und können den Kopf nicht mehr ruhig fixiren, sondern wackeln mit demselben hin und her oder führen Nickbewegungen aus. Wenn die Thiere liegen und den Kopf zu erheben versuchen, so schlagen sie oft in Folge der Nickbewegungen mit der Schnauze auf den Boden auf und schnellen dann den Kopf hoch empor, welcher Umstand dafür zu sprechen scheint, dass auch der Muskelsinn gestört ist. In Folge dieses Tremors am Kopfe ist es den Thieren fast unmöglich, eine in einer Schale dargereichte Flüssigkeit zu sich zu nehmen, weil sie mit der Schnauze bald zu tief in die Flüssigkeit gerathen, bald dieselbe wieder gar nicht berühren. — Die Thiere besitzen trotz der eigenthümlichen Schwäche einen grossen Bewegungstrieb und führen, auch wenn sie liegen, mit Kopf und Extremitäten fast ununterbrochen verschiedene, aber stets uncoordinirte Bewegungen aus. Katzen schreien oft, als ob sie Schmerzen hätten.

Die Erscheinungen treten bei directer Einführung des Giftes ins Blut nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde auf, bei subcutaner oder stomachaler Application erst nach 1—2, ja oft nach mehreren Stunden. Die Vergiftungserscheinungen nehmen allmählig an Stärke zu, so dass die Thiere zuletzt gar nicht mehr gehen, resp. stehen können. Die Respiration und der Puls bieten keine Veränderungen dar. Die Pupillen sind von normaler Weite. Die Sehnen-, sowie auch die Hautreflexe scheinen etwas erhöht zu sein. Die Fresslust ist stark herabgesetzt, resp. ganz aufgehoben, dagegen scheint der Durst vermehrt zu sein. Nicht selten tritt Salivation und Erbrechen ein.

Bei grösseren Dosen sind die beschriebenen Veränderungen des Ganges nicht so deutlich zu verfolgen, da die Thiere sehr bald nach dem Auftreten der Vergiftungserscheinungen überhaupt nicht mehr gehen oder sich aufrichten können. Hier kann man deutlich ein Erregungs- und ein darauf folgendes Lähmungsstadium, oder besser gesagt, ein paretisches Stadium unterscheiden. Einige Zeit nach dem Verabfolgen des Giftes tritt starke Salivation und darauf mehrmaliges Erbrechen auf; die Thiere werden unruhig, wenden sich hin und her, und es entsteht ziemlich plötzlich eine auffallende Steifigkeit in den Extremitäten. Wenn man jetzt die Thiere zum Gehen veranlasst, so setzen sie die steifen Extremitäten gespreizt auf, gerathen ins Schwanken und fallen hin, wobei sie die Extremitäten von sich strecken und ganz steif halten. Die Thiere bleiben aber nicht ruhig liegen, versuchen fortwährend sich aufzurichten und fallen wieder hin. Dabei treten ziemlich heftige Krampfanfälle in den Extremitäten auf, welche circa $^1/_4$ Minute dauern. In den Zwischenpausen, die anfangs 15—20 Minuten dauern, werden mit den

Extremitäten verschiedenartige, zum Theil ganz uncoordinirte Bewegungen ausgeführt, mit den vorderen Extremitäten sehr häufig Ruderbewegungen; gelegentlich treten auch einzelne krampfhafte Zuckungen ein. Die Respiration ist oberflächlich und oft sehr beschleunigt, bei Katzen zuweilen 150—160 in der Minute; auch die Herzaction ist beschleunigt, die Pulszahl lässt sich aber wegen der grossen Unruhe der Thiere nicht genau angeben. Die Sehnen- und Hautreflexe sind deutlich erhöht, bei Berührung oder plötzlichem Anschlagen mit dem Finger zucken die Thiere zusammen; ja es lässt sich oft dadurch, sowie durch Erheben der Thiere ein Krampfanfall hervorrufen. Die Steifigkeit der Extremitäten lässt allmählig nach, ebenso kehrt die Respirations- und Pulsfrequenz bald zur Norm zurück; dagegen nehmen die Krampfanfälle, welche allmählig einen clonischen Charakter angenommen haben, an Häufigkeit und Heftigkeit zu. Die Extremitäten und der Rumpf werden bei den Krampfanfällen stark gestreckt, der Kopf entweder nach vorne gebeugt oder in den Nacken geschlagen; der ganze Körper zittert; es gesellt sich auch heftiger Trismus hinzu, wobei aus dem Munde Schaum hervortritt, und das Ende des Krampfanfalles bilden vereinzelte heftige Stösse mit den Extremitäten. Die Pupillen sind während des Krampfanfalles erweitert, in den Zwischenpausen dagegen normal weit oder unbedeutend erweitert. Eine Zeit lang treten die Krampfanfälle alle 2—3 Minuten auf und dauern $^1/_4$—$^1/_2$ Minute. Nach dem Aufhören des Krampfes liegt das Thier einen Augenblick erschöpft da, reagirt kaum auf äussere Reize, bald darauf treten die oben beschriebenen Bewegungen in den Extremitäten auf und werden sodann von einem neuen Krampfanfalle abgelöst.

Die Krämpfe können durch Curare, Chloroform, Chlorhydrat und Morphium aufgehoben werden, treten jedoch wieder auf, sobald die Wirkung der genannten Mittel vorüber ist.

Mehrere Stunden nach der eingetretenen Vergiftung beginnen die Krampfanfälle an Häufigkeit wieder abzunehmen, indem allmählig des Stadium der Lähmung eintritt. Ich will hier nochmal bemerken, dass es keine complete Lähmung ist, sondern mehr eine Parese oder Schwäche, denn die Thiere, welche zwar ganz hilflos mit schlaffen Extremitäten daliegen und auch nicht den Kopf zu erheben vermögen, sind dennoch im Stande, die Extremitäten, wenn man sie drückt, kneift oder sticht, mit einer gewissen Kraft zusammenzuziehen. Daraus geht auch hervor, dass die Sensibilität erhalten ist. Auch das Bewusstsein scheint erhalten oder nur wenig getrübt zu sein, denn beim Anrufen versuchen die Thiere zuweilen den Kopf zu erheben und die Katzen fangen an zu schreien. Auch in diesem Stadium treten zuweilen noch vereinzelt Krampfanfälle auf. Die Reflexe sind auch hier noch erhöht. Die Respiration wird allmählig verlangsamt und oberflächlich, der Puls ist etwas klein, sonst aber nicht auffallend verändert. Der Tod tritt entweder während eines Krampfanfalles ein oder in Folge der zunehmenden Schwäche, wahrscheinlich durch Lähmung der Respiration.

Ich erwähne hier noch, dass die Vergiftungserscheinungen sehr lange anhalten; der Tod tritt auch bei Darreichung der fünffachen tödtlichen Dosis erst nach 12—24 Stunden ein; bei Darreichung nicht

tödtlicher oder gerade noch tödtlicher Dosis dauern die Vergiftungserscheinungen 3—4—5 Tage an, bis die Thiere entweder sterben oder sich allmählig wieder erholen.

Die tödtliche Dosis für Hunde und Katzen ist bei directer Einführung des Giftes ins Blut 20—24 mg pro Kilo Körpergewicht; bei stomachaler Application ist die tödtliche Dosis etwas grösser, nämlich 40—45 mg, wobei bemerkt werden muss, dass die vergifteten Thiere erbrechen und dass, obgleich das Erbrechen relativ spät, erst kurz vor dem Auftreten der anderen Vergiftungserscheinungen eintritt, doch vielleicht noch ein Theil des Giftes erbrochen wird. Auch bei subcutaner Application ist die tödtliche Dosis etwas, aber nicht viel, grösser als bei intravenöser. — Für Vögel (Hühner) ist die tödtliche Dosis bei subcutaner Application etwas unter 100 mg pro Kilo Körpergewicht. Für Kaninchen ist die tödtliche Dosis bei stomachaler oder subcutaner Application 300 mg pro Kilo Körpergewicht, also bedeutend grösser als bei Fleischfressern; für Meerschweinchen dagegen bei stomachaler Application nur 50 mg pro Kilo Körpergewicht, d. h. die Dosis ist fast dieselbe wie bei Fleischfressern.

Der Sectionsbefund bietet nichts Charakteristisches dar. Das Herz wird bald contrahirt, bald schlaff und, namentlich das rechte, mit Blut überfüllt vorgefunden; das Blut darin ist meist flüssig, zuweilen aber auch mit Gerinnseln untermischt. Die Lungen sind normal, selten zeigen sie ein leichtes Emphysem der Ränder. Der Magendarmtractus ist fast immer contrahirt und die Schleimhaut hyperämisch; auch die Mesenterialgefässe sind ziemlich stark injicirt, Sehr oft finden sich an der Schleimhaut des Magendarmtractus Ecchymosen, sowie zuweilen auch grössere rundliche Blutaustritte, die bis in die Submucosa hineinreichen. Auch am Herzen wurden zuweilen Ecchymosen angetroffen. An den Nieren war nichts Pathologisches zu constatiren. Das Gehirn und Rückenmark bot weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen dar. Der bekannte Nervenspecialist, Prof. Fr. Schultze, hatte auf Bitten Prof. Kobert's die Freundlichkeit, die mikroskopische Untersuchung der Rückenmarke und Gehirne der vergifteten Thiere auszuführen, wofür ich ihm zu besonderem Danke verpflichtet bin. Das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung war ein negatives.

Manchmal ist der ganze Sectionsbefund ein vollständig negativer, und auch die oben angeführten Befunde lassen sich durch die intra vitam stattgehabten Krämpfe und die in Folge derer eventuell eingetretene Erstickung erklären; für die Conduranginvergiftung als solche besitzen sie nichts Charakteristisches.

Meine Beobachtungen über die Wirkung des Condurangoglycosids stimmen mit denen von Gianuzzi darin überein, dass auch genannter Autor, der mit der Condurangorinde in Pulverform Thierversuche angestellt hat, Steigerung der Reflexerregbarkeit und Convulsionen eintreten gesehen hat. Die Behauptung Brunton's, dass die von Gianuzzi beobachtete tetanisirende Wirkung unseres Giftes vielleicht auf Embolie der Lungenarterien nach der Injection unfiltrirter Lösungen des Extractes in die Jugularvene zurückzuführen sei, muss ich für haltlos erklären, weil ich mit meinen stets filtrirten, vollständig klaren Lösungen dieselben Vergiftungserscheinungen gefunden

habe und weil diese Vergiftungserscheinungen auch bei subcutaner und stomachaler Application des Giftes eintreten.

II. Allgemeinerscheinungen bei Fröschen.

Die Versuche wurden an Winter- und Sommerexemplaren von Rana temporaria ausgeführt. Das Körpergewicht der von mir benutzten Frösche betrug 30—50 g. Das Gift wurde immer in den dorsalen Lymphsack gespritzt.

Die Vergiftungserscheinungen bei Fröschen sind denen bei Warmblütern sehr ähnlich und sind ebenfalls, je nach der Grösse der verabfolgten Dosis des Giftes, mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Die Zeichen der Vergiftung treten relativ spät nach der Application des Giftes auf, bei einer eben noch tödtlichen Dosis erst am 3. oder 4. Tage.

Anfangs ist der Frosch nur etwas träge, bietet aber sonst nichts Abnormes dar. Darauf wird er unruhig, hüpft und klettert unter der Glasglocke umher. Schon jetzt kann man eine Steigerung der Reflexerregbarkeit oder eine Hyperästhesie wahrnehmen, denn bei einem leichten Druck auf die Extremitäten erweisen diese sich als sehr empfindlich und das Thier wird dadurch sehr unruhig. Bald bemerkt man in den hinteren Extremitäten eine gewisse Steifigkeit und Unbeholfenheit, so dass sie beim Hüpfen oft seitwärts ausgleiten und das Thier sich nicht mehr gut an der Wand der Glasglocke auf die hinteren Extremitäten erheben kann. Legt man den Frosch auf die Diele und veranlasst ihn zu hüpfen, so führt er ungeschickte Sprünge aus und die hinteren Extremitäten bleiben fast nach jedem Sprunge einen Augenblick nach hinten gestreckt und steif zurück, werden aber sodann zurückgezogen und in normale Haltung gebracht. Nach einiger Zeit bekommt das Thier spontan Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten, namentlich aber treten die Krämpfe nach einem Sprunge oder bei Druck auf die Extremitäten auf; dabei werden dieselben oft in Hyperextension und kreuzweise über einander gebracht. Die Krampfanfälle nehmen allmählig an Häufigkeit zu, wobei der Kopf entweder nach vorne oder aufwärts gebogen wird. Während der Zwischenpausen liegt der Frosch auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten in leichter Flexion nach hinten, die vorderen zur Seite haltend.

An der Respiration ist nichts Auffallendes zu bemerken, nur nach den Krampfanfällen werden einige rasch auf einander folgende tiefe Athemzüge ausgeführt, bald wird aber die Respiration wieder normal. Auch sind am Herzschlage, so viel er äusserlich beobachtet werden kann, keine Abweichungen wahrzunehmen. Manche Frösche sperren das Maul weit auf, beugen den Kopf nach vorne und machen Würgbewegungen, jedoch ist dieses keine constante Erscheinung. Es folgt eine Zeit, wo der Frosch fortwährend Anfälle von Zuckungen und Streckkrämpfen bekommt, so dass er unter der Glasglocke sich beständig geradezu umherwirft. Geräth er dabei in die Rückenlage, so sucht er in die gewöhnliche Bauchlage zurückzukommen, was ihm noch anfangs, obgleich auch nicht leicht, gelingt;

späterhin ist er aber nicht mehr im Stande, aus der Rücken- in die Bauchlage zu kommen. Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend erhöht; bei Druck oder auch bei blosser Berührung zucken die Extremitäten stark zusammen, und dadurch wird oft ein Krampfanfall hervorgerufen. Ich will hier noch bemerken, dass die Streckkrämpfe denen bei Strychninvergiftung nicht gleich sind; sie sind nämlich nicht rein tonisch, sondern es lassen sich an den hinteren Extremitäten, die zwar im Allgemeinen stark gestreckt, ja in Hyperextension gebracht sind, noch verschiedenartige Bewegungen und Zuckungen wahrnehmen.

Allmählig hören die Krampfanfälle auf, der Frosch liegt wie gelähmt auf dem Bauche, bei Druck auf die Extremitäten werden dieselben jedoch noch ziemlich kräftig bewegt, und es treten in denselben auch Zuckungen und Krämpfe auf. Die Respirationsbewegungen werden auch langsamer und oberflächlich und hören bald ganz auf. Der Herzschlag ist noch regelmässig, vielleicht etwas verlangsamt. In einem Falle (vgl. Versuch 68) schlug noch das Herz, nachdem die Reflexerregbarkeit auf mechanische Reize erloschen war und der Frosch bereits für todt gehalten wurde. Die electrische Erregbarkeit ist an den Extremitäten, selbst bei Reizung von der Rückenhaut aus, noch einige Zeit nach dem Tode erhalten. Die Reflexerregbarkeit auf mechanische Reize erlischt erst kurz vor dem Tode.

Die tödtliche Dosis für einen mittelgrossen Frosch beträgt 3 mg, d. h. etwa 70 mg pro Kilo Körpergewicht.

Bei der Section ist ausser einer stärkeren Injection der Gefässe des Mesenteriums und der Serosa des Darmes nichts Besonderes zu constatiren.

III. Wirkung auf den Circulationsapparat.

1. Wirkung auf die Herzaction.

Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur gehen weit aus einander. Palmesi giebt an, dass bei Fröschen und Sperlingen durch Condurango eine Beschleunigung der Herzaction eintrete; Schroff dagegen hat bei Fröschen eine bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz gesehen. Ich kann mich keiner von diesen Angaben anschliessen, da ich bei den von mir mit Condurangin angestellten Thierversuchen gar keinen besonderen Einfluss dieses Mittels auf die Herzaction beobachtet habe.

Schon oben wurde erwähnt, dass der Puls und die Respiration der Versuchsthiere bei der Conduranginvergiftung so gut wie gar nicht alterirt werden. Nur während einer kurzen Zeit, und zwar im Anfangsstadium der Vergiftung mit grösseren Dosen, wo die Thiere sehr unruhig und aufgeregt sind, werden nicht selten Puls und Respiration beschleunigt, kehren aber bald wieder zur Norm zurück. Diese, nur eine kurze Zeit dauernde Beschleunigung muss wohl auf die allgemeine Unruhe der Thiere zurückgeführt werden.

Dass das Condurangin auf die Herzaction der Warmblüter keinen nennenswerthen Einfluss besitzt, geht besonders

aus der ziemlich constant bleibenden Pulsfrequenz hervor; die bei den weiter unten angeführten Blutdruckversuchen zugleich angegeben worden ist. — Die Wirkung des Condurangins wurde auch noch in besonderen Versuchen am Froschherzen geprüft, und zwar sowohl am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate, als auch durch directes Aufträufeln einer Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches nach Eröffnung der Brusthöhle und des Herzbeutels.

Auf das isolirte Williams'sche Froschherz wirkt zwar das Condurangin insofern ein, als die Pulsation zeitweilig unregelmässig und aussetzend wird, ja zuweilen ganz aufhört. Namentlich werden dabei zuerst die Herzkammern beeinflusst; während diese sich bereits unregelmässig contrahiren, sind die Contractionen der Vorhöfe noch regelmässig, so dass nach zwei, drei Contractionen der letzteren erst eine Contraction der Ventrikel eintritt. Die Ventrikel bleiben bei dem Aussetzen der Pulsation in mässiger Diastole stehen; Aufträufeln von Atropin auf das Herz bringt es nicht wieder zur Thätigkeit, dagegen fängt es oft entweder von selbst oder auf mechanische Reize wieder an zu schlagen. Diese Einwirkung des Condurangin auf das isolirte Froschherz tritt aber erst bei relativ grossen Dosen des Mittels ein, wie aus den unten angeführten Versuchsprotokollen zu ersehen ist. Ferner ist zu bemerken, dass das Herz sich auch an diese grossen Dosen des Condurangins zu gewöhnen im Stande ist, denn in einem Falle wurde, nachdem das Herz durch das Condurangin unregelmässig und aussetzend zu pulsiren begonnen, sich aber wieder erholt hatte, noch das 10fache der bereits angewandten Dosis allmählig zu der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, bis das Herz seine Thätigkeit von Neuem ganz einstellte.

Bei directem Aufträufeln der Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches konnte keine Alteration der Herzaction constatirt werden.

Ich führe die diesbezüglichen Versuchsprotokolle an und bemerke noch, indem ich die Einrichtung des Williams'schen Apparates als bekannt voraussetze, dass als Durchströmungsflüssigkeit Rinderblut im Verhältnisse von 1 : 4 einer 0,75%igen Chlornatriumlösung benutzt wurde.

a) Versuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate.

Bei denselben bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute und Q. die Quantität der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutflüssigkeit (Blutfl.) in cc.

Versuch 1.

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Normale Blutfl.
11 h 4 m	38	3	
6 m	39	3	
10 m	37	3	
13 m	37	3	
15 m	36	3	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
19 m	35	3	
22 m	33	3	
			Condurangin 0,1 : Blutfl.
24 m	33	3	
26 m	32	3,5	
28 m	24	2,8	Das Herz contrahirt sich unausgiebig und unregelmässig.
30 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole. Atropin bleibt ohne Erfolg; beim Auswaschen mit normaler Blutfl. belebt sich jedoch das Herz wieder.

Versuch 2.

			Normale Blutfl.
5 h 0 m	21	5	
6 m	21	5	
10 m	21	3	
			Condurangin 0,01 : 35 Blutfl.
13 m	21	5	
16 m	21	5	
20 m	20	4,5	
23 m	20	4,5	
26 m	20	4,5	
29 m	20	4,5	
			Condurangin 0,02 : 35 Blutfl.
22 m	19	4,5	
35 m	19	4,5	
38 m	17	4	
40 m	17	4	
43 m	17	4	
			Condurangin 0,03 : 35 Blutfl.
45 m	17	4	
48 m	15	3,5	Das Herz beginnt unregelmässig zu pulsiren.
50 m	0	0	Stillstand in Diastole. Auf mechanische Reize reagirt das Herz noch.
54 m	0	0	Es wird frisches Blut zugeführt; dabei führt das Herz bald wieder einzelne unregelmässige Contractionen aus in langen Zwischenpausen.

Versuch 3.

			Normale Blutfl.
4 h 58 m	20	4	
5 h 2 m	22	4	
5 m	23	4	
8 m	23	4	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
11 m	22	4	
13 m	21	3	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
5 h 16 m	20	2	
19 m	19	1,5	Das Herz macht unausgiebige Contractionen.
23 m	20	1 5	
26 m	20	1,4	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
29 m	18	1,5	
32 m	16	2,0	Das Herz contrahirt sich unregelmässig, bleibt in der Diastole stehen, beginnt aber bei mechanischer Reizung wieder zu pulsiren, nur langsamer, wird stärker ausgedehnt und contrahirt sich ausgiebiger.
35 m	12	2.5	
38 m	18	3.0	
39 m	18	3,0	
40 m	18	3,0	
41 m	18	3,0	
42 m	18	3,0	
			Condurangin 0,03 : 30 Blutfl.
43 m	17	3,0	
46 m	10	2,0	
49 m	7	1,5	Die Herzcontractionen werden aussetzend; bei mechanischer Reizung fängt das Herz bald wieder an zu pulsiren.
52 m	7	1,5	
55 m	8	1,6	
58 m	8	1,5	
			Condurangin 0,04 : 30 Blutfl.
6 h 1 m	8	1,5	
4 m	7	1,5	Herzcontractionen von Zeit zu Zeit aussetzend.
10 m	8	1,6	
18 m	8	1.6	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
25 m	8	1,6	
28 m	9	1,8	Herzcontractionen wie vorher.
32 m	9	1,8	
			Condurangin 0,06 : 30 Blutfl.
36 m	9	1,8	
40 m	4	0,8	Die Contractionen werden noch unregelmässiger.
43 m	2	0,4	
46 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole; auf mechanische Reize macht das Herz noch dann und wann eine Contraction.

Versuch 4.

			Normale Blutfl.
12 h 22 m	36	3,5	
25 m	36	3,5	
27 m	37	3,5	
30 m	35	3,3	
33 m	34	3,3	
36 m	34	3,3	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
38 m	32	3,4	
40 m	30	3,5	
43 m	28	3,5	
46 m	28	3,5	
46 m	28	3,5	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
53 m	25	3,3	
56 m	24	3,3	
59 m	26	3,5	
1 h 2 m	26	3,4	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Condurangin 0,03 : 30 Blutfl.
1 h 6 m	24	3,6	
9 m	25	3,6	
12 m	25	3,5	
15 m	26	3,8	
			Condurangin 0,04 : 30 Blutfl.
18 m	25	4,0	
21 m	18	3,2	
22 m	16	3,0	Das Herz contrahirt sich unregelmässig, bleibt oft
23 m	15	2,8	in der Diastole einen Augenblick stehen.
24 m	14	2,5	
27 m	15	2,8	Das Herz pulsirt wieder regelmässig.
30 m	17	3,0	
33 m	18	3,2	
			Condurangin 0,05 : 30 Blutfl.
36 m	18	3,0	
38 m	16	2,5	Das Herz bleibt in Diastole stehen, fängt aber bei
39 m	14	2,0	mechanischer Reizung wieder an zu pulsiren, je-
40 m	12	2,0	doch auch unregelmässig, aussetzend.
43 m	16	2,5	Pulsirt wieder regelmässig.
46 m	16	2,5	
49 m	15	2,5	
			Condurangin 0,06 : 30 Blutfl.
52 m	15	2,5	
55 m	14	2,3	
58 m	14	2,3	
2 h 2 m	13	2,2	
			Condurangin 0,07 : 30 Blutfl.
6 m	12	2,0	
10 m	11	1,8	
13 m	11	1,5	
16 m	11	1,3	
			Condurangin 0,08 : 30 Blutfl.
20 m	9	1,0	
22 m	10	1,0	
25 m	11	1,4	
			Condurangin 0,10 : 30 Blutfl.
30 m	10	1,4	Das Herz contrahirt sich unausgiebig.
33 m	10	1,4	
38 m	11	1,6	
42 m	10	1,4	
45 m	11	1,5	
			Condurangin 0,11 : 30 Blutfl.
48 m	10	1,5	
50 m	10	1,5	
			Condurangin 0,12 : 30 Blutfl.
52 m	10	1,5	
55 m	10	1,5	
58 m	11	1,6	
			Condurangin 0,13 : 30 Blutfl.
3 h — m	11	1,6	
3 m	11	1,6	
6 m	11	1,5	
			Condurangin 0,14 : 30 Blutfl.
12 m	11	1,4	
18 m	10	1,3	
22 m	9	1,2	
			Condurangin 0,15 : 30 Blutfl.
25 m	9	1,0	
28 m	9	1,0	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
			Condurangin 0,16 : 30 Blutfl.
3 h 31 m	9	1,0	
35 m	9	1,0	
40 m	9	1,0	
43 m	9	1,0	
46 m	9	0,8	
			Condurangin 0,18 : 30 Blutfl.
52 m	8	0,5	
56 m	7	0,5	
4 h — m	6	0,2	
3 m	0	0	Stillstand in mässiger Diastole; das Herz lässt sich weder durch Atropin noch durch mechanische Reize zur Pulsation bringen.

Versuch 5.

			Normale Blutfl.
4 h 15 m	36	3,3	
20 m	36	3,2	
23 m	37	3,3	
27 m	38	3,5	
30 m	38	3,5	
			Condurangin 0,01 : 30 Blutfl.
34 m	39	3,5	
37 m	37	3,9	
40 m	36	4,0	
43 m	35	4,0	
46 m	35	4,0	
50 m	34	4,0	
53 m	33	3,8	
			Condurangin 0,02 : 30 Blutfl.
57 m	34	3,8	
5 h — m	33	3,8	
3 m	33	3,0	
4 m	30	3,0	Das Herz contrahirt sich unvollständig, macht wellenförmige Peristaltik.
5 m	28	3,0	
6 m	21	3,2	
7 m	20	3,0	Die Contractionen sind unregelmässig, nach je 2 bis 3 derselben tritt eine Pause ein.
8 m	20	3,0	
9 m	19	3,0	
12 m	19	2,8	
15 m	18	3,0	
18 m	16	3,0	
20 m	17	3,0	
23 m	15	2,8	
26 m	14	2,6	
30 m	12	2,5	
31 m	12	2,5	
32 m	12	2,5	Das Herz stark ausgedehnt, contrahirt sich unvollständig, die Ventrikel pulsiren unregelmässig, die Vorhöfe dagegen regelmässig, 20 in der Minute.
33 m	12	2,0	
34 m	12	2,0	
35 m	12	2,0	
38 m	13	2,2	
41 m	10	2,0	Ventrikel und Vorhöfe contrahiren sich wieder gleichmässig.
44 m	9	1,8	
47 m	10	1,8	
52 m	7	1,4	

T.	P.	Q.	Besondere Bemerkungen
5 h 57 m	10	1,8	
6 h — m	—	—	Stillstand in Diastole; das Herz reagirt nicht auf mechanische Reize.
5 m	—	—	Es wird frisches Blut zugeführt, dabei bleibt aber das Herz zunächst noch in Diastole stehen.
12 m	5	0,8	Das Herz beginnt wieder zu pulsiren, die Contractionen sind ziemlich regelmässig.
14 m	8	1,0	
16 m	10	1,5	
18 m	13	1,6	
22 m	12	1,5	
25 m	11	1,5	Ventrikel contrahirt sich sehr unvollständig und unregelmässig, die Contractionen der Vorhöfe dagegen sind regelmässig, 14 in der Minute.

b) Versuche mit directer Application der Conduranginlösung auf das unausgeschnittene Herz eines lebenden Frosches.

Versuch 6.

Einem mittelgrossen Frosch wird vorsichtig das Sternum entfernt, der Herzbeutel eröffnet und, nachdem die Zahl der Herzcontractionen in der Minute eine constante geworden, von Zeit zu Zeit eine 1%ige Conduranginlösung tropfenweise aufs Herz geträufelt.

T.	P.
11 h 2 m	33
5 m	32
8 m	31
10 m	30
12 m	31
13 m	32
15 m	31
2 Tropfen einer 1%igen Conduranginlösung aufs Herz geträufelt.	
17 m	32
19 m	31
21 m	32
24 m	31
Noch 2 Tropfen Conduranginlösung aufgeträufelt.	
26 m	30
28 m	29
30 m	29
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
32 m	29
34 m	28
36 m	28

T.	P.
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
11 h 38 m	28
40 m	27
42 m	27
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
44 m	27
46 m	27
48 m	26
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
50 m	27
52 m	26
54 m	26
Noch 4 Tropfen Conduranginlösung.	
58 m	26
12 h — m	27
2 m	27
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
4 m	27
6 m	28
8 m	28

T.	P.
Noch 3 Tropfen Conduranginlösung.	
12 h 10 m	27
12 m	27
14 m	27
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
20 m	27
25 m	26
Noch 10 Tropfen Conduranginlösung.	
12 h 30 m	26
35 m	26
40 m	26
Noch 8 Tropfen Conduranginlösung.	
45 m	26
50 m	26

Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 7.

Dieselbe Anordnung des Versuches wie im vorigen Falle; nur wird hier eine 5%ige Conduranginlösung tropfenweise aufs Herz geträufelt.

T.	P.
5 h 32 m	52
34 m	40
36 m	50
38 m	50
3 Tropfen der 5%igen Conduranginlösung aufs Herz geträufelt.	
40 m	49
42 m	47
45 m	46
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
47 m	45
49 m	44
51 m	43
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
53 m	42
55 m	41
57 m	40
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
59 m	40
6 h 1 m	39
3 m	38
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
5 m	38
7 m	38
9 m	38
Noch 1 Tropfen Conduranginlösung.	
11 m	37
13 m	37
15 m	36
Noch 4 Tropfen Conduranginlösung.	
6 h 17 m	36
19 m	35
22 m	35
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
24 m	35
26 m	35
28 m	35
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
30 m	34
32 m	34
34 m	34
Noch 7 Tropfen Conduranginlösung.	
36 m	34
38 m	33
40 m	33
Noch 8 Tropfen Conduranginlösung.	
42 m	33
44 m	32
46 m	32
52 m	32
Noch 5 Tropfen Conduranginlösung.	
56 m	31
7 h 6 m	30

Der Versuch wird unterbrochen.

Die zwei letzten Versuche zeigen zur Genüge, dass man das Condurangin nicht als Herzgift bezeichnen kann. Wäre es ein solches, so würde es auch bei den Williams'schen Versuchen schon bei einer Contraction von 0,01 : 30,0 Blutflüssigkeit tödtlich gewirkt haben.

2. Wirkung auf den Blutdruck.

Ebenso wenig wie auf die Herzaction hat das Condurangoglycosid auf den Blutdruck einen Einfluss, was durch besondere Versuche festgestellt wurde. Diese Blutdruckversuche wurden in der gewöhnlichen Weise gemacht, d. h. eine Carotis der Versuchsthiere wurde mit einem Quecksilber-Manometer in Verbinduug gebracht; an einer Scala wurden die Schwankungen im Blutdruck abgelesen und beziehen sich auf Mm. Quecksilber. In die gleichfalls freigelegte Vena jugularis externa wurde von Zeit zu Zeit eine Lösung des Condurangoglycosids injicirt.

Versuch 8.

Grosse Angorakatze von 2500 g. Die rechte Carotis mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung. Die gleichfalls frei präparirte linke Vena jugularis wird zu Injectionen von Condurangin-lösung benutzt. Bd. = mittlerer Blutdruck; P. = Pulsfrequenz pro Minute; R. = Respirationsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 30 m	153	124	76	
33 m	151	120	36	
35 m	138	104	20	
40 m	137	128	unregelm.	
41 m	—	—		Injection I = 5 mg Condurangin.
42 m	143	108	28	
44 m	140	96		
45 m	—	—		Injection II = 5 mg Condurangin.
46 m	150	100	30	
50 m	154	112		
51 m	—	—		Injection III = 10 mg Condurangin.
52 m	158	116	26	
55 m	160	112		
56 m				Injection IV = 10 mg Condurangin.
57 m	112	168	34	
12 h — m	100	153		
4 m	112	159		
5 m	—	—		Injection V = 10 mg Condurangin.
7 m	120	154		
12 m	116	160		
14 m	—	—		Injection VI = 40 mg Condurangin.
16 m	—	—		Das Thier noch ganz normal.
17 m	154	116		
21 m	138	124		
25 m	130	128	32	
30 m	125	132		

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
12 h 31 m	140	109		Injection VII = 40 mg Condurangin.
32 m	128	109		
36 m	—	—		
37 m	—	—	—	Injection VIII = 40 mg Condurangin.
38 m	158	—	160	Das Thier wird unruhig und macht krampfartige Bewegungen. Respiration sehr angestrengt.
44 m	168	128		
45 m	—	—		Injection IX = 40 mg Condurangin.
46 m	138	128		
50 m	138	128	104	

Das Thier ist sehr unruhig, wird losgebunden, wobei sofort ein Tetanusanfall ausbricht. Sehr schnell darauf folgen noch andere, ebenso starke Anfälle von Tetanus und Opisthotonus, denen das Thier nach 15 Minuten erliegt. Es erhielt im Ganzen 80 mg pro Kilo Körpergewicht.

Section. Subpericardiale Ecchymosen auf dem rechten Ventrikel nach dem Abgang der Pulmonalarterie zu. Das Rückenmark wird in Müller'scher Lösung gehärtet und bei späterer Untersuchung normal befunden.

Versuch 9.

Grosse Katze von 3440 g Gewicht. Dieselbe Anordnung des Versuches wie im vorigen Falle.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
12 h 52 m	180	140	28	
56 m	166	150	24	
57 m	169	160	24	
59 m	168	160	24	
1 h 1 m	171	160	24	
3 m	175	156	24	
4 m	—	—	—	Injection I = 14 mg Condurangin.
6 m	178	144	32	
8 m	175	148	26	
9 m	—	—	—	Injection II = 14 mg Condurangin.
10 m	—	—	—	Das Thier macht starke Bewegungen.
11 m	154	144	24	
13 m	160	158	32	
14 m	—	—	—	Injection III = 28 mg Condurangin.
16 m	152	140	32	
18 m	172	152	33	
19 m	—	—	—	Injection IV = 14 mg Condurangin.
20 m	—	—	—	Krampfartige Zuckungen in den Extremitäten.
23 m	171	150	32	
25 m	182	156	32	
26 m	—	—	—	Injection V = 14 mg Condurangin.
28 m	160	148	33	
29 m	—	—	—	Krampfartige Bewegungen.
30 m	167	160	30	

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
1 h 33 m	—	—	—	Das Thier wird sehr unruhig.
24 m	—	—	—	Injection VI = 14 mg Condurangin.
35 m	164	—	—	
37 m	169	141	33	
				Injection VII = 14 mg Condurangin.
38 m	—	—	—	DasThier wird sehr unruhig, bekommt Krämpfe, Dyspnöe. Die Canüle, welche die Carotis mit dem Quecksilber-Manometer verbindet, verstopft sich, so dass der Blutdruck nicht mehr bestimmt werden kann.
45 m	—	172	21	
48 m	—	144	36	

Es wird ein Hinterbein losgebunden; dasselbe bleibt gestreckt und sehr steif.

Um 1 h 52 m ist der Puls 140, Respiration 76. Das Thier wird sehr unruhig; aus dem Maule fliesst viel Speichel; es tritt Erbrechen auf, und während das Thier losgebunden wird, erstickt es durch Aspiration der erbrochenen Massen. Im Ganzen erhielt es pro Kilo 32 mg Gift.

Section. Im Rachen und Oesophagus grosse Mengen erbrochener fester Nahrungsstoffe. Die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt, während die linke nur wenig Blut enthält. In der Trachea und den grossen Bronchien schaumige Flüssigkeit. Die Lungen collabiren wenig; unter der Pleura pulmonalis zahlreiche Ecchymosen. Der Magen durch Luft und Nahrungsstoffe stark ausgedehnt. Im unteren Abschnitt des Dünndarms die Schleimhaut injicirt.

Versuch 10.

Hund von 13340 g Gewicht. Die Versuchsanordnung dieselbe wie oben, nur wird der Hund noch ausserdem tracheotomirt und curarisirt, um die durch das Condurangin eintretenden Krämpfe und die Unruhe auszuschliessen. Leider muss ich mich in diesem Versuche nur auf die Angabe des Blutdruckes beschränken, da der Puls zufällige Unregelmässigkeiten zeigte, die von Curare bedingt waren.

T.	Bd.
11 h 40 m	150
43 m	155
48 m	150
52 m	190
57 m	200
12 h — m	170
8 m	150
10 m	155
15 m	170
19 m	160

T.	Bd.
Injection I = 0,07 Condurangin.	
12 h 22 m	150
25 m	145
28 m	150
Injection II = 0,07 Condurangin.	
30 m	150
32 m	145
35 m	135

T.	Bd.
Injection III = 0,07 Condurangin.	
12 h 37 m	140
40 m	135
43 m	135
Injection IV = 0,07 Condurangin.	
45 m	137
48 m	135
51 m	135
Injection V = 0,07 Condurangin.	
54 m	138
56 m	140
58 m	160
Der Hund erholt sich von der Curarewirkung, macht Bewegungen, erhält daher wieder Curare. Es besteht starke Salivation.	
1 h 2 m	155
8 m	150
Injection VI = 0,07 Condurangin.	
11 m	150
14 m	145
17 m	140
Injection VII = 0,07 Condurangin.	
20 m	140
23 m	130
25 m	124
28 m	128
Injection VIII = 0,07 Condurangin.	
30 m	130
32 m	128
1 h 35 m	135
38 m	128
Injection IX = 0,07 Condurangin. Es tritt zuweilen starke Herzpalpation ein, in Folge deren der Blutdruck steigt.	
40 m	180
42 m	185
45 m	150
48 m	185
50 m	145
Injection X = 0,07 Condurangin.	
52 m	190
55 m	185
58 m	125
2 h — m	114
Injection XI = 0,07 Condurangin.	
2 m	95
4 m	85
6 m	65
8 m	55
10 m	45
Injection XII = 0,07 Condurangin.	
12 m	40
15 m	40
17 m	35
Injection XIII = 0,07 Condurangin.	
20 m	45
23 m	45
26 m	45
30 m	Herzstillstand

Die sofort ausgeführte Section ergab nichts Besonderes. Das Thier erhielt 68 mg Condurangin pro Kilo.

Aus diesem Versuche geht scheinbar hervor, dass das Condurangin den Blutdruck herabsetzt; das ist aber nur bei sehr grosser Dosis der Fall. Die tödtliche Dosis war nämlich bereits schon mit der 5. Injection überstiegen, d. h. zu einer Zeit, wo der Blutdruck noch unverändert war. Das Ergebniss unserer Versuche ist also, dass selbst tödtliche Dosen von Condurangin den Blutdruck nicht unmittelbar herabsetzen.

3. Wirkung auf die Gefässe.

Da das Condurangoglycosid weder eine Alteration der Herzaction, noch des Blutdrucks hervorruft, wie aus den vorhergehenden Versuchen ersichtlich ist, so konnte man von vornherein erwarten, dass

es auch auf die peripheren Blutgefässe keinen Einfluss haben wird. Nichtsdestoweniger wurde eine eventuelle Wirkung auf die Gefässe der Vollständigkeit halber in einem besonderen Versuche geprüft, welcher Versuch denn auch der obigen Voraussetzung gemäss negativ ausfiel. Der Versuch wurde mit einem überlebenden Organe, und zwar mit einer frisch herausgeschnittenen Kalbsniere nach den von Kobert[1]) und Thomson[2]) gemachten Angaben ausgeführt. Nachdem das Organ so lange mit normalem Blute durchströmt worden war, bis die Ausflussmenge ie den einzelnen Minuten eine gleiche geworden, wurde dem Blute eine Conduranginlösung zugesetzt und beobachtet, ob die Ausflussmenge dadurch irgendwie beeinflusst werden würde. Es stellte sich heraus, dass das Condurangoglycosid keinen Einfluss darauf ausübte.

Versuch 11.

T.	Durchgeflossene Blutmenge pro Minute in Cbcm.
Unverdünntes normales Blut.	
4 h 22 m	
23 m	8
24 m	7
25 m	5
26 m	6
0,25 Condurangin : 150 Blut.	
27 m	5
28 m	7
29 m	7
30 m	6
Normales Blut.	
31 m	7
32 m	8
33 m	7
34 m	6
35 m	6
36 m	6
Condurangin in derselben Concentration.	
37 m	7
38 m	6
39 m	7
4 h 40 m	7
41 m	6
42 m	7
43 m	8
Normales Blut.	
44 m	8
45 m	8
46 m	7
47 m	7
48 m	6
49 m	5
Condurangin in derselben Concentration	
50 m	5
51 m	5
52 m	5
53 m	5
54 m	6
55 m	5
56 m	6
57 m	5
58 m	6
Der Versuch wird unterbrochen.	

Unser Gift hat also weder auf das Herz noch auf die Blutgefässe irgend welchen Einfluss.

---

[1]) Archiv für experimentelle Path. und Pharmakol. 1886. Bd. **22**, p. 77.
[2]) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakol. Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

IV. Wirkung auf das Blut.

Das Condurangoglycosid wurde auch in Bezug auf sein Verhalten dem Blute gegenüber geprüft, erwies sich dabei aber als vollständig indifferent.

Dies lässt sich aus folgenden Versuchen entnehmen.

Versuch 12.

In zwei gleich grosse Reagensgläser wurden je 15 cc defibrinirten Blutes gebracht, welches mit physiologischer Chlornatriumlösung im Verhältniss von 1 : 20 verdünnt worden war. Zu dem Inhalt des einen Reagensglases wurde 1 cc einer 5%igen Conduranginlösung (0,05 Condurangin) hinzugefügt und behufs inniger Mischung das Reagensglas durchgeschüttelt. Dabei zeigte sich am Inhalte der beiden Reagensgläser auch nach mehreren Stunden kein Unterschied, es trat keine Auflösung der Blutkörperchen durch das Condurangin ein.

Versuch 13.

In zwei Reagensgläser von gleicher Dicke wurde in gleichen Quantitäten direct aus der Carotis eines Hundes entnommenes, also undefibrinirtes Blut gebracht. In dem einen Reagensglase befand sich 1 cc einer 5%igen wässerigen Conduranginlösung, während das zweite Reagensglas ohne Condurangin zur Controle diente. Es stellte sich heraus, dass das Blut in beiden Reagensgläschen zu gleicher Zeit, etwa nach 3 Minuten, gerann, dass also das Condurangin weder eine Beschleunigung, noch eine Verzögerung der Blutgerinnung hervorruft.

Versuch 14.

Zwei gleich grosse und gleich dicke Fläschchen mit hermetisch schliessenden Glasstöpseln wurden mit defibrinirtem, im Verhältniss von 1 : 100 Wasser verdünntem Blute so gefüllt, dass keine Luftblase in den Fläschchen zurückblieb. Der Inhalt des einen Fläschchens wurde vorher mit einer wässerigen Conduranginlösung gemischt, und zwar so, dass 15 cc des oben angegebenen verdünnten Blutes 1 cc einer 5%igen Conduranginlösung enthielten. Beide Fläschchen vor das Spectroskop gestellt, zeigten im Verlaufe von mehreren Stunden, d. h. bis zur eintretenden Reduction, keinen Unterschied des spectroskopischen Verhaltens. Nach dem Zusatz von reducirenden Substanzen (Schwefelammonium) zum Inhalte beider Fläschchen war das spectroskopische Bild von beiden wiederum ein gleiches.

Das Ergebniss dieser Versuche berechtigt zu folgendem Schlusse: Weder besitzt das Condurangin die Fähigkeit, die Blutkörperchen aufzulösen, noch übt es einen Einfluss auf die Gerinnung des Blutes aus, noch endlich beeinflusst es das spectroskopische Verhalten des Blutes.

V. Wirkung auf das Nervensystem und den Muskelapparat.

1. Auf das Centralnervensystem.

Dass das Condurangoglycosid einen besonderen Einfluss auf das Centralnervensystem besitzt, geht wohl aus der oben gegebenen Schilderung der Allgemeinerscheinungen der Versuchsthiere zur Genüge hervor. Es handelt sich hier nur noch um die Entscheidung der Frage, auf welchen Abschnitt des Centralnervensystems das Condurangoglycosid seine Wirkung ausübt, auf das Gehirn, auf die Medulla oblongata oder auf das Rückenmark, oder aber auf alle drei zugleich.

Die Vergiftungserscheinungen, welche durch kleinere Gaben des Giftes hervorgerufen werden, machen den Eindruck, als ob sie vom Rückenmarke ausgingen. Der unbeholfene Gang der vergifteten Thiere hat eine gewisse Aehnlichkeit mit dem bei Tabes dorsalis, nur die eigenthümliche Steifigkeit der Extremitäten im Anfangsstadium der Vergiftung und der Umstand, dass die Sehnenreflexe etwas erhöht zu sein scheinen, weichen von dem Krankheitsbilde der Tabes dorsalis ab, sprechen aber auch durchaus nicht dagegen, dass es sich hier um eine Affection des Rückenmarkes handelt. Bei der Vergiftung durch grössere Dosen des Condurangoglycosids treten zu den erwähnten Erscheinungen noch Krämpfe hinzu, welche anfangs einen mehr tonischen, späterhin einen clonischen Charakter haben. Um nun zu entscheiden, ob die Krämpfe vom Gehirn oder Rückenmark ausgehen, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 15.

Einer Katze von 2435 g wurde um 10 h 0,5 g des vom eigentlichen Glycosid befreiten und durch Kochen mit verdünnter Natriumcarbonatlösung gelösten Harzglycosids per os beigebracht. Nach 1 Stunde bekam die Katze Speichelfluss, in den Extremitäten traten beim Liegen leichte Bewegungen und Zuckungen auf. Auch am Kopfe war ein Tremor zu bemerken, so dass er nicht mehr ruhig fixirt werden konnte. Aus dem Käfig herausgelassen, war die Katze beim Gehen auf den Extremitäten, namentlich den hinteren, sehr unsicher, taumelte hin und her, fiel um und bekam einen Anfall von Streckkrampf in allen 4 Extremitäten. Der Krampfanfall wiederholte sich, sobald die Katze sich zu erheben versuchte.

Die Katze wurde chloroformirt und in recht tiefer Narcose das Rückenmark in der Höhe des zweiten Brustwirbels durchtrennt, und zwar in folgender Weise. Nach Durchtrennung der Weichtheile am Rücken wurden die Processus spinosi sammt den Wirbelbögen des zweiten und dritten Brustwirbels mit der Knochenzange entfernt und nach Freilegung des Wirbelcanals das Rückenmark mit einem stumpfen Arterienhaken umgangen, damit herausgehoben und durchtrennt und an der Durchtrennungsstelle in den Wirbelcanal nach oben und unten je ein kleiner Wattebausch eingelegt. Die Operation war um 12 h beendet und hatte 15—20 Minuten gedauert; die Blutung war eine geringe. Nachdem die Katze von der Chloroformnarcose erwacht war,

war in den vorderen Extremitäten und am Kopfe nicht nur die Reflexerregbarkeit erhalten, sondern es wurden mit dem Kopfe und den vorderen Extremitäten auch willkürliche Bewegungen ausgeführt, während die Reflexe und die Willkürbewegungen an den hinteren Extremitäten und am Hinterkörper aufgehoben waren; das Hinterthier war eben vollständig gelähmt. Um 12 h 30 m bekam die Katze in den vorderen Extremitäten und im Vorderrumpf einen ziemlich heftigen clonischen Krampfanfall mit Trismus, während der Hinterkörper vollständig ruhig, gelähmt, dalag; auch Reflexe wurden am Hinterkörper noch nicht ausgelöst. In Pausen von circa 15 Minuten, später allmählig häufiger, wiederholten sich heftige clonische Krampfanfälle in den vorderen Extremitäten und im Vorderrumpf. Um 1 h 45 m hatte sich der Hinterkörper des Thieres schon so weit vom Shock erholt, dass die Reflexe wiedergekehrt waren, denn bei Druck auf die hinteren Extremitäten wurden dieselben ziemlich kräftig bewegt. Trotzdem waren in den hinteren Extremitäten während der ganzen Beobachtungszeit keine Krämpfe oder Zuckungen oder auch nur eine Andeutung davon zu bemerken; der Hinterkörper lag vollständig ruhig da, während im Vorderkörper zuletzt alle 2 Minuten heftige Krampfanfälle auftraten. Um 3 h 45 m begann die Respiration oberflächlich und aussetzend zu werden, es wurde jetzt künstliche Respiration eingeleitet und 4 mg Strychnin subcutan injicirt. Nach Verlauf von circa 8 Minuten trat ein charakteristischer Strychninkrampf ein, und zwar in allen 4 Extremitäten in gleicher Intensität. Dieser Strychnintetanus wiederholte sich noch 5 Mal und um 4 h trat der Tod ein.

Section. Das Rückenmark wurde in grösserer Ausdehnung freigelegt und man konnte sich überzeugen, dass dasselbe in der angegebenen Höhe vollständig durchtrennt war. — Das Herz schlaff, mit Blut überfüllt. Die Lungen stellenweise ödematös, stellenweise stark emphysematös. Die Schleimhaut des Magens und des Dünndarms hyperämisch. An den übrigen Organen nichts Besonderes zu constatiren.

Ein gleiches Verfahren wurde mit einem Frosch angestellt:

Versuch 16.

Einem mittelgrossen Frosch wurden 5 mg des Condurangoglycosids subcutan injicirt. Am nächsten Tage bot der Frosch ausgesprochene Erscheinungen der Conduranginvergiftung dar. In den hinteren Extremitäten traten fortwährend Zuckungen und Streckkrämpfe ein. Es wurde jetzt das Rückenmark gleich unterhalb der Medulla oblongata durchgeschnitten. Nach der Operation lag der Frosch vollständig ruhig auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten waren angezogen, in gewöhnlicher Haltung. Im Verlaufe von $2^1/_2$ Stunden waren weder willkürliche Bewegungen, noch irgend welche Zuckungen oder Krämpfe in den hinteren Extremitäten zu bemerken; auf mechanische Reize dagegen wurden mit denselben starke Reflexbewegungen ausgeführt. Es wurde nun etwas Strychnin subcutan injicirt. 20 Minuten darauf traten tetanische allgemeine Strychninkrämpfe auf.

Das Ergebniss dieser Versuche scheint mir ein Beweis dafür zu sein, dass das Condurangoglycosid nicht auf das

Rückenmark, sondern auf das Gehirn, resp. die Medulla oblongata wirkt, denn würden die Krämpfe vom Rückenmark ausgehen, so müssten sie nach der Durchschneidung des Rückenmarkes auch in den vom peripheren Stumpf innervirten Körpertheilen bestehen bleiben oder wenigstens einige Zeit nach der Durchschneidung, nachdem das Versuchsthier sich vom Shock erholt hat, wiederkehren; hier dagegen bleiben die Krämpfe nach der Rückenmarksdurchschneidung in den Körpertheilen bestehen, welche vom centralen Ende innervirt werden, während sie in dem Innervationsgebiete des peripheren Endes ausbleiben. Bringt man aber dem Thier Strychnin bei, welches vom Rückenmark aus Krämpfe hervorruft, so treten diese in ausgesprochener Weise auch in den Körpertheilen ein, die vom peripheren Ende des durchschnittenen Rückenmarkes innervirt werden.

Auch der Krampf der Kau- und Gesichtsmuskeln sprechen dafür, dass der Reiz vom Gehirn, resp. der Medulla oblongata ausgeht. Von einer genaueren Bestimmung aber des specielleren Abschnitts der letztgenannten Organe, auf welchen das Condurangoglycosid seine Wirkung ausübt, muss ich hier Abstand nehmen.

Ob nun das Rückenmark durch Condurangin vollkommen intact gelassen oder auch mit afficirt wird, wenn auch in viel geringerem Grade, lässt sich schwer entscheiden; die erhöhte Reflexerregbarkeit würde für die letztere Annahme sprechen, wenn man nicht etwa eine Lähmung der reflexhemmenden Centren im Gehirn voraussetzt.

Hier will ich noch die Bemerkung machen, dass auch das Erbrechen bei der Conduranginvergiftung centralen Ursprungs ist und nicht vom Magen aus auf reflectorischem Wege ausgelöst wird. Schon der Umstand, dass das Erbrechen auch bei intravenöser Application des Condurangins auftritt und bei stomachaler Application erst spät, fast zu gleicher Zeit mit den übrigen Vergiftungserscheinungen sich einstellt, liessen vermuthen, dass es vom Centralnervensystem bedingt werde. Um dieses festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 17.

Einer Katze von 1700 g wurde um 4 h Nachmittags 0,1 g des mit Natriumcarbonat zur Lösung gebrachten Harzglycosids mittelst der Schlundsonde in den Magen gebracht Nach Verlauf von einer halben Stunde, während welcher Zeit die Katze noch ganz normal war, wurde die Tracheotomie ausgeführt, in die Trachea eine Glascanüle eingebunden und darauf beide Nervi vagi durchgeschnitten. Vom Brette losgebunden, war die Katze noch ganz munter. Um 5 h bekam sie jedoch Speichelfluss und machte oft Schluckbewegungen. Kurze Zeit darauf trat Erbrechen auf, wobei nur geringe Mengen einer schaumigen Flüssigkeit erbrochen wurde. Das Erbrechen wiederholte sich darauf noch einige Male; das Erbrochene bestand aus derselben schaumigen Flüssigkeit.

Nach der Durchschneidung der beiden Nervi vagi war der Weg, auf welchem durch etwaige Reizung des Magens das Erbrechen reflectorisch vermittelt wird, ausgeschaltet, und dennoch trat das Erbrechen ein, ein Beweis dafür, dass es nicht reflectorisch vom Magen

aus, sondern direct vom Centralnervensystem ausgelöst wurde. Nach Rückenmarksdurchschneidung in der Höhe der ersten Brustwirbel würde es natürlich in Wegfall gekommen sein, doch habe ich diesen Versuch nicht ausgeführt.

Den gleichen Ursprung wird wohl auch die Salivation haben.

Zu dem Ergebniss, dass das Rückenmark an der Condurangin-vergiftung unbetheiligt ist, stimmt, dass Prof. Schultze an demselben keine Veränderungen nachweisen konnte. Ob solche bei monatelang fortgesetzter chronischer Vergiftung auftreten, habe ich nicht untersucht.

2. Wirkung auf die peripheren motorischen Nerven und auf die willkürlichen Muskeln.

Bei diesen Versuchen wurden isolirte Froschmuskeln, und zwar der Sartorius, resp. der Gastrocnemius und der Nervus ischiadicus des Frosches benutzt. Die genannten Organe wurden mit möglichster Schonung frei präparirt, die Muskeln an ihren Insertionsstellen abgeschnitten, der Nervus ischiadicus an der Austrittsstelle aus dem Rückenmarke durchtrennt und mit dem Unterschenkel in Verbindung belassen, nachdem der Oberschenkel im unteren Drittel abgetrennt worden war. Die so isolirten Muskeln und Nerven wurden in eine 0,75%ige Chlornatriumlösung gethan und ihre electrische (faradische) Erregbarkeit geprüft; darauf wurde der Muskel, resp. der eine Nerv in eine Conduranginlösung verschiedener Concentration gebracht, während der andere zur Controle in der physiologischen Chlornatriumlösung verblieb, und jetzt wurde wieder die electrische Erregbarkeit beider von Zeit zu Zeit geprüft. Die Versuche haben ergeben, dass sowohl bei den willkürlichen Muskeln, als auch bei den motorischen Nerven durch den Contact mit der Conduranginlösung anfangs eine Steigerung der electrischen Erregbarkeit hervorgerufen wird, die aber je nach der Concentration der Conduranginlösung dann wieder mehr oder weniger rasch abnimmt, bis schliesslich das betreffende Organ abstirbt. Je concentrirter die Conduranginlösung ist, desto deutlicher ist die anfängliche Steigerung der electrischen Erregbarkeit ausgeprägt, desto schneller stirbt aber auch das betreffende Organ ab. Eine Veränderung des mikroskopischen Baues des abgestorbenen Organs war nicht zu constatiren, wenigstens nicht beim Muskel; letzterer hat nur seine Form verändert, er ist im Vergleiche zu den anderen in der Chlornatriumlösung befindlichen Muskel viel kürzer und breiter geworden.

Ich muss allerdings bemerken, dass die Beobachtung der genannten Erscheinungen bei einer Concentration des Giftes gemacht worden ist, die im lebenden Körper bei der Vergiftung mit Condurangin niemals erreicht werden dürfte. Es wäre aber nicht ganz unmöglich, dass das Condurangoglycosid auch bei der geringen Concentration, wie sie bei der Condurangovergiftung oder bei der Darreichung eines Condurangopräparates zu therapeutischen Zwecken im Körper vorhan-

den ist, eine gewisse erregende und belebende Wirkung auch auf die peripheren Nerven und den Muskelapparat ausübt.

Versuch 18.

Die 2 Nervi ischiadici eines und desselben Frosches werden in 0,75%ige Chlornatriumlösung gebracht und reagiren beide bei 210 mm Rollenabstand des Du Bois'schen Schlittens. Um 11 h 30 m wird der eine Nerv in eine 5%ige Conduranginlösung gebracht, während der andere zur Controle in der Chlornatriumlösung gelassen wird.

Zeit	Es reagirt der Nerv	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
11 h 32 m	bei 260 mm R.-A.	bei 210 mm R.-A.
35 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 280 „ „	„ 205 „ „
45 m	„ 280 „ „	„ 200 „ „
12 h — m	„ 240 „ „	„ 195 „ „
10 m	„ 240 „ „	„ 195 „ „
40 m	„ 200 „ „	„ 195 „ „
1 h 10 m	„ 170 „ „	„ 195 „ „
30 m	„ 140 „ „	„ 190 „ „
45 m	„ 105 „ „	„ 190 „ „
2 h — m	gar nicht mehr	„ 190 „ „

Versuch 19.

Die beiden Nervi ischiadici eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 160 mm Rollenabstand. Der eine Nerv wird um 10 h 40 m in eine 2,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Nerv	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
10 h 45 m	bei 180 mm R.-A.	bei 160 mm R.-A.
50 m	„ 180 „ „	„ 160 „ „
11 h — m	„ 190 „ „	„ 160 „ „
10 m	„ 190 „ „	„ 160 „ „
25 m	„ 170 „ „	„ 155 „ „
40 m	„ 170 „ „	„ 155 „ „
55 m	„ 150 „ „	„ 150 „ „
12 h 10 m	„ 150 „ „	„ 150 „ „
20 m	„ 130 „ „	„ 150 „ „
40 m	„ 120 „ „	„ 150 „ „
50 m	„ 110 „ „	„ 150 „ „
1 h 20 m	„ 90 „ „	„ 145 „ „
45 m	„ 50 „ „	„ 140 „ „
55 m	gar nicht mehr	„ 140 „ „

Versuch 20.

Die beiden Nervi ischiadici eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 230 mm Rollenabstand. Der eine Nerv wird um 3 h 45 m in eine 1%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Nerv	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
3 h 50 m	bei 235 mm R.-A.	bei 230 mm R.-A.
4 h — m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
15 m	„ 248 „ „	„ 230 „ „
25 m	„ 250 „ „	„ 230 „ „
35 m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
45 m	„ 245 „ „	„ 230 „ „
5 h — m	„ 240 „ „	„ 225 „ „
15 m	„ 235 „ „	„ 225 „ „
30 m	„ 225 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 220 „ „	„ 220 „ „
55 m	„ 220 „ „	„ 220 „ „
6 h 10 m	„ 200 „ „	„ 220 „ „
25 m	„ 195 „ „	„ 215 „ „
40 m	„ 195 „ „	„ 215 „ „
55 m	„ 190 „ „	„ 215 „ „
7 h 15 m	„ 180 „ „	„ 210 „ „

Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch 21.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 130 mm Rollenabstand. Um 11 h 35 m wird der eine Muskel in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
11 h 40 m	bei 160 mm R.-A.	bei 130 mm R.-A.
44 m	„ 140 „ „	„ 130 „ „
46 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „
50 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „
54 m	„ 135 „ „	„ 125 „ „
12 h — m	„ 130 „ „	„ 125 „ „
5 m	gar nicht mehr	„ 125 „ „
45 m	—	„ 120 „ „

Versuch 22.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 230 mm Rollenabstand. Um 11 h 32 m wird der eine Muskel in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
11 h 40 m	bei 310 mm R.-A.	bei 230 mm R.-A.
55 m	„ 270 „ „	„ 230 „ „
12 h 5 m	„ 260 „ „	„ 230 „ „
15 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
20 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
25 m	„ 250 „ „	„ 225 „ „
30 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
35 m	„ 250 „ „	„ 220 „ „
40 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 240 „ „	„ 220 „ „
55 m	„ 210 „ „	„ 220 „ „
1 h 15 m	„ 180 „ „	„ 220 „ „
25 m	gar nicht mehr	„ 220 „ „

Versuch 23.

Die beiden Musculi sartorii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 125 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 12 h 20 m in eine 10%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h 30 m	bei 145 mm R.-A.	bei 125 mm R.-A.
45 m	„ 150 „ „	„ 125 „ „
55 m	„ 145 „ „	„ 125 „ „
1 h 5 m	gar nicht mehr	„ 125 „ „

Versuch 24.

Die beiden Musculi sartorii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 140 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 11 h 57 m in eine 5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h — m	bei 180 mm R.-A.	bei 140 mm R.-A.
5 m	„ 180 „ „	„ 140 „ „
12 m	„ 150 „ „	„ 135 „ „
18 m	„ 150 „ „	„ 135 „ „
23 m	„ 135 „ „	„ 130 „ „

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Curanginlösung	in der Chlornatriumlösung
12 h 30 m	nur bei über einander geschobenen Rollen	bei 130 mm R.-A.
35 m	gar nicht mehr	„ 130 „ „
1 h 30 m	—	„ 130 „ „

Versuch 25.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 220 mm Rollenabstand. Der eine Muskel wird um 5 h 52 m in eine 2,5%ige Curanginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Curanginlösung	in der Chlornatriumlösung
5 h 56 m	bei 280 mm R.-A.	bei 220 mm R.-A.
6 h — m	„ 330 „ „	„ 220 „ „
3 m	„ 320 „ „	„ 220 „ „
5 m	„ 300 „ „	„ 220 „ „
8 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
12 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
15 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
18 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
21 m	„ 280 „ „	„ 210 „ „
26 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
30 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
35 m	„ 270 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 240 „ „	„ 205 „ „
45 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
48 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
52 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
7 h — m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
5 m	„ 210 „ „	„ 205 „ „
10 m	„ 190 „ „	„ 205 „ „
15 m	„ 160 „ „	„ 205 „ „
20 m	gar nicht mehr	„ 205 „ „

Versuch 26.

Die beiden Musculi sartorii eines curarisirten Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 215 mm Rollenabstand. Um 5 h 20 m wird der eine Muskel in eine 2,5%ige Curanginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
5 h 25 m	bei 245 mm R.-A.	bei 215 mm R.-A.
30 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
32 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
34 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
36 m	„ 235 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
45 m	„ 200 „ „	„ 210 „ „
50 m	gar nicht mehr	„ 210 „ „

Versuch 27.

Die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches reagiren in 0,75%iger Chlornatriumlösung bei 220 mm Rollenabstand. Um 3 h 58 m wird der eine Muskel in eine 0,5%ige Conduranginlösung gebracht.

Zeit	Es reagirt der Muskel	
	in der Conduranginlösung	in der Chlornatriumlösung
4 h — m	bei 250 mm R.-A.	bei 220 mm R.-A.
5 m	„ 250 „ „	„ 220 „ „
10 m	„ 260 „ „	„ 220 „ „
15 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
25 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
35 m	„ 280 „ „	„ 220 „ „
45 m	„ 270 „ „	„ 220 „ „
5 h — m	„ 270 „ „	„ 215 „ „
20 m	„ 270 „ „	„ 215 „ „
45 m	„ 240 „ „	„ 210 „ „
6 h — m	„ 230 „ „	„ 210 „ „
20 m	„ 215 „ „	„ 210 „ „
40 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
50 m	„ 210 „ „	„ 210 „ „
7 h — m	„ 205 „ „	„ 210 „ „
15 m	„ 200 „ „	„ 210 „ „

Der Versuch wird unterbrochen.

VI. Wirkung auf den Darm.

Bei der Section der durch das Condurangoglycosid vergifteten Thiere wurde der Magendarmtractus sehr oft contrahirt und hyperämisch vorgefunden. Dieser Sectionsbefund veranlasste mich, die Darmperistaltik bei der Conduranginvergiftung genauer zu prüfen. Zu dem Behufe wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 28.

Eine Katze von 2760 g wird um 10 h 15 m curarisirt und behufs Einleitung von künstlicher Athmung tracheotomirt. Nachdem die Curarewirkung eingetreten, wird der Katze der Bauch eröffnet, der Darm freigelegt und sie unter künstlich ausgeführter Athmung in den feuchten Wärmekasten gebracht. Es ist so gut wie gar keine Darmperistaltik vorhanden. Um 10 h 30 m wird in die Vena jugularis dextra 1,4 cc einer 10%igen Conduranginlösung (0,14 g Condurangin) injicirt. Es tritt keine verstärkte Darmperistaltik ein. Um 10 h 38 m erwacht die Katze von der Curarenarcose; es wird ihr wieder Curare injicirt, und um 10 h 40 m 2,8 cc einer 10%igen Conduranginlösung (0,28 g Condurangin) intravenös beigebracht. Danach wird die Katze noch 2 Stunden beobachtet, es tritt aber keine Darmperistaltik ein.

Das Condurangin übt also auch bei grosser Dosis keinen Einfluss auf die Darmperistaltik aus. Wegen der anatomischen Veränderungen des Darmcanals verweise ich auf S. 109.

D. Sonstige Versuchsprotokolle.

I. Versuche an Warmblütern.

Versuch 29.

Am 1. IX. um 11 h wird einer Katze von 2100 g 0,1 g des Glycosids in wässeriger Lösung subcutan injicirt. Den Tag über bleibt die Katze normal.

Am 2. IX. bietet sie scheinbar eine geringe Steifigkeit der hinteren Extremitäten dar, sonst ist sie normal; sie bekommt daher um 12 h noch 0,2 g des Glycosids subcutan. Schon nach einigen Stunden bietet sie atactische Erscheinungen dar; sie wackelt beim Gehen hin und her, fällt zuweilen mit dem Hinterkörper auf die eine oder andere Seite und setzt die hinteren Extremitäten verkehrt auf; beim Stehen knickt sie auf denselben oft nach hinten ein oder geräth mit dem Hinterkörper ins Schwanken. Die rohe Muskelkraft scheint intact zu sein, da mit den Extremitäten ziemlich heftige Bewegungen ausgeführt werden können, nur sind die Bewegungen unbeholfen. Die Katze geht ungern und ermüdet leicht. Die Fresslust ist nicht vermindert.

3. IX. Die Unbeholfenheit und Unsicherheit beim Gehen hat zugenommen; die hinteren Extremitäten scheinen paretisch zu sein. Die Katze kann sich kaum mehr für eine kurze Zeit auf denselben halten, sie fällt gleich auf die Seite hin. Auf die vorderen Extremitäten erhebt sie sich noch, aber auch mühsam und unsicher; dabei wackelt der Kopf hin und her. Auch in ruhiger Lage ist am Kopfe ein Tremor zu bemerken. Puls und Respiration normal. Pupillen

nicht erweitert. Die Katze frisst weder Milch noch Fleisch. Die Sehnenreflexe scheinen etwas erhöht zu sein.

4. IX.—6. IX. Status idem. Die Katze liegt beständig auf der Seite, vermag sich auf die vorderen Extremitäten etwas zu erheben, fällt aber bald wieder hin. Am Kopfe starkes Wackeln.

7. IX. Status idem. Milch wird nicht berührt.

8. IX. Die Schwäche hat scheinbar abgenommen; die Katze versucht bereits zu gehen, fällt aber gleich um. Sie schreit oft und frisst nichts.

9. IX. Die Katze ist wieder sehr schwach, liegt beständig auf der Seite und erhebt beim Anrufen und bei Berührung nicht mehr den Kopf; sie bekommt oft leichte Zuckungen in den Extremitäten, schreit kläglich und frisst nichts. Die Respiration langsam und ziemlich oberflächlich; Puls klein. In der folgenden Nacht ist der Tod eingetreten.

10. IX. Section. Unter der Rückenhaut an der Injectionsstelle ein wallnussgrosser Abscess. An den Brust- und Bauchorganen keine auffallenden Veränderungen. Das Rückenmark wird herauspräparirt; dasselbe bietet makroskopisch gar keine Veränderungen dar. Es wird behufs mikroskopischer Untersuchung in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben, gehärtet, später untersucht und normal gefunden.

Versuch 30.

Eine Katze von 1200 g erhält am 14. IX. um 11 h 0,15 g des Glycosids subcutan. Am Nachmittag um 6 h ist die Katze etwas steif auf den Hinterbeinen, geht ungern, wackelt etwas beim Gehen mit dem Hinterkörper hin und her, ist aber im Uebrigen ziemlich munter, schnurrt.

15. IX. früh ist die Katze sehr atactisch, droht beim Gehen mit dem Hinterkörper auf die eine oder andere Seite zu fallen, knickt beim Stehen auf den hinteren Extremitäten nach hinten ein oder schaukelt den Hinterkörper hin und her. Auch auf den Vorderbeinen ist sie etwas unsicher und knickt zuweilen ein. Am Kopfe ist deutliches Wackeln vorhanden. Beim Liegen führt die Katze mit den Vorderbeinen uncoordinirte Bewegungen aus, als ob sie etwas damit greifen wollte. Wenn man sie erhebt und seitlich stützt, so kann sie auf allen Extremitäten verhältnissmässig gut stehen. Puls und Respiration normal; desgleichen die Pupillen. Die Haut- und Sehnenreflexe vielleicht etwas erhöht. Die Katze macht sonst einen munteren Eindruck, frisst aber nichts.

16. IX. Die Erscheinungen der Schwäche haben noch zugenommen, so dass die Katze sich auf den Hinterbeinen gar nicht halten kann, sondern sofort auf die Seite hinfällt. Auf die Vorderbeine erhebt sie sich noch, aber auch mit grosser Anstrengung, wobei der Kopf und der Vorderrumpf schaukelnde Bewegungen machen. Die Katze frisst nichts, trinkt aber Wasser; in Folge des Tremors am Kopfe steckt sie dabei die Schnauze oft zu tief ins Wasser, zieht sie wieder schnell und weit hervor, so dass das Trinken fast unmöglich wird. Sonst macht die Katze aber noch einen ziemlich munteren Eindruck, schnurrt.

17. IX. Die Katze ist sehr elend, kann weder auf den Hinter-, noch auf den Vorderbeinen stehen. Sie liegt auf der Seite, wobei sie die Extremitäten der Seite, auf welcher sie liegt, steif von sich gestreckt, die der anderen Seite angezogen hält. Legt man sie auf die andere Seite, so entsteht wieder die angegebene Haltung der Extremitäten. Wenn sie den Kopf erhebt, so zittert derselbe beständig. Die Katze schreit oft kläglich und frisst nichts. Um 12 h wird ihr Milch mit der Magensonde beigebracht. Am Nachmittag um $^1/_2$5 h bekommt sie einen clonischen Krampfanfall, der nach 10 Minuten sich wiederholt. Anfangs streckt sie alle vier Extremitäten von sich, und gleich darauf beginnen Zuckungen in allen Extremitäten wie auch in den Rumpfmuskeln. Der Kopf wird dabei in den Nacken geschlagen. Die Gesichtsmuskeln sind verzogen, das Maul ist aufgesperrt, wobei die Katze Kaubewegungen und kurze, häufige Respirationen macht. Aus dem Maule fliesst Speichel. Die Pupillen sind während des Krampfanfalles erweitert. Nach dem Anfall wird die Athmung wieder ruhig; das Thier liegt eine Zeit lang reactionslos. Nach kurzer Zeit erholt es sich, fängt wieder an zu schreien und mit den Extremitäten verschiedene Bewegungen auszuführen. Bei Berührung zuckt es leicht zusammen. Um $^3/_4$6 h wird ihm 50 cc Milch mit der Sonde eingeflösst. Um 7 h liegt die Katze ganz ruhig auf der Seite.

18. IX. Status idem. Die Katze vermag sich gar nicht aufzurichten. Beim Versuch, den Kopf zu erheben, wackelt derselbe stark. Aus dem Maule fliesst etwas Speichel. Die Reflexe erhöht. Athmung ruhig, Puls normal. Appetit aufgehoben. Am Morgen und Nachmittage wird Milch mit der Sonde beigebracht. Um 5 h Nachmittags hat sie einen clonischen Krampfanfall gehabt. In der Nacht ist der Tod eingetreten.

19. IX. Section. In der Bauchgegend im Unterhautzellgewebe ein bohnengrosser Abscess, in welchem ziemlich dicker, grünlicher Eiter sich befindet. Das Herz schlaff, enthält flüssiges, mit einzelnen Gerinnseln untermischtes Blut. Die vorderen und unteren Lungenränder emphysematös. An Leber, Milz und Nieren nichts Besonderes. Im Magen ziemlich grosse Mengen unverdauter, geronnener Milch. Die Schleimhaut des Magendarmtractus normal. Rückenmark und Gehirn werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben. Es sind makroskopisch weder an den Häuten noch am Rückenmark oder Gehirn selbst irgend welche Veränderungen zu constatiren; auch die mikroskopische Untersuchung ergiebt einen negativen Befund.

Versuch 31.

Eine grosse Hündin von 15,250 g erhält am 18. IX. um 5 h Nachmittags 0,15 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan.

19. IX. ist die Hündin noch ganz normal, erhält daher noch 0,15 g Condurangin subcutan.

20. IX. ist an der Hündin nichts Krankhaftes zu bemerken, ebenso wenig am 21. IX.; sie erhält daher um 5 h Nachmittags 0,25 g Condurangin subcutan.

22. IX. Die Hündin zeigt nur ein leichtes Zittern auf den hinteren Extremitäten beim Gehen oder Stehen; der Appetit hat sich

etwas vermindert, sonst ist an ihr nichts Krankhaftes zu bemerken. Unter der Rückenhaut hat sich an der Injectionsstelle ein kleiner Abscess gebildet, bei dessen Eröffnung sich ein sehr zäher, grüner Eiter ausdrücken lässt. Subcutane Injection von 0,25 g Condurangin.

23. IX. Die Hündin ist auf den hinteren Extremitäten unsicher, beim rascheren Gehen taumelt sie mit dem Hinterkörper hin und her, Wenn sie sich auf die Hinterbeine zu erheben versucht, so fällt sie rückwärts hin. Sie hat etwas gefressen und kurze Zeit darauf erbrochen. Es hat sich an der Injectionsstelle wieder ein kleiner Abscess gebildet, welcher eröffnet wird. Sie erhält 0,25 g Condurangin subcutan.

24. IX. Die Hündin hat einen deutlich taumelnden Gang, sie geht ausserdem auf den hinteren Extremitäten breitbeinig und knickt oft leicht nach hinten ein. Es fällt der Hündin sehr schwer, eine Treppe hinaufzusteigen. Sie trinkt viel Wasser, frisst aber wenig und erbricht gleich das Genossene wieder.

25. IX. Status idem.

26. IX. Die Schwäche und Unsicherheit auf den hinteren Extremitäten hat abgenommen. Das Thier ist ziemlich munter, frisst aber wenig.

27. IX. und 28. IX. Es ist kaum noch etwas Krankhaftes an der Hündin zu bemerken, sie frisst aber wenig und magert ab.

29. IX. Heute hat sich wieder eine grosse Schwäche der hinteren Extremitäten eingestellt; die Hündin geht sehr schlecht, indem sie dabei stark taumelt und fortwährend nach hinten einknickt. Es werden wieder zwei Abscesse von Wallnussgrösse am Rücken eröffnet.

30. IX. Der Gang der Hündin hat sich wieder bedeutend gebessert, jedoch ist eine gewisse Unsicherheit beim Gehen noch vorhanden. Auch die Fresslust hat zugenommen.

1. X. Es ist nichts Krankhaftes mehr an der Hündin wahrzunehmen; sie ist sehr munter und frisst gut. Die eröffneten Abscesse sind gut verheilt.

5. X. Derselben Hündin, die bis jetzt ganz normal geblieben ist, wird um 11 h 30 m 0,43 g Condurangin in wässeriger, klarer Lösung in die Fussvene injicirt. Um 11 h 50 m erbricht die Hündin mehrere Male, ist traurig und zeigt eine Unsicherheit in der Haltung der Extremitäten und des Kopfes. Um 12 h steht die Hündin auf den hinteren Extremitäten sehr breitbeinig und etwas geknickt, beim Gehen setzt sie dieselben sehr breit von einander auf und hebt sie ungewöhnlich hoch. Der Kopf wackelt beständig hin und her. Aus dem Maule fliesst Speichel. 5 Minuten darauf werden die Hinterbeine plötzlich steif, sie gleiten weit ausgebreitet nach vorne, und die Hündin fällt hin, wobei sie einen Krampfanfall bekommt mit Opisthotonus. Richtet man sie auf, so fällt sie gleich wieder mit ausgebreiteten und nach vorne gestreckten Hinterbeinen auf den Hinterkörper hin; auf den vorderen Extremitäten kann sie für eine kurze Zeit stehen, wobei diese auch steif und weit von einander gehalten werden. Der Kopf wird steif in die Höhe gehalten; auch bei eingetretenem Erbrechen wird er nur sehr wenig gesenkt. Beim Liegen werden die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt gehalten. Beim Versuch, sich zu erheben, bekommt die Hündin leichte clonische

Krampfanfälle in den Extremitäten, der Kopf wird dabei immer rückwärts gebeugt. Das Thier stöhnt mit jedem Athemzuge. Um 12 h 30 m kann die Hündin auch auf den vorderen Extremitäten sich nicht mehr halten; beim Erheben des Kopfes wackelt derselbe stark, so dass die Schnauze fortwährend auf den Boden aufgeschlagen wird. Die Extremitäten zucken oft. Es treten Brechbewegungen auf, wobei die Hündin ächzt nnd stöhnt. Um 1 h werden schleimige, viel Schaum enthaltende Massen erbrochen. Die Hündin liegt in gewöhnlicher Haltung, die Extremitäten zittern beständig, aus dem Maule fliesst reichlich Speichel. Die Respiration ist stöhnend, 17 in der Minute, Puls 150—160. Die Sehnen- und Hautreflexe sind etwas erhöht. Der Kopf kann kaum etwas erhoben werden, wobei er stark wackelt. Wenn man die leicht flectirten hinteren Extremitäten streckt, so äussert die Hündin beim Heranziehen derselben eine ziemlich bedeutende Kraft. In diesem Zustande liegt das Thier den ganzen Nachmittag.

6. X. Es lassen sich keine wesentlichen Veränderungen des gestrigen Zustandes an der Hündin constatiren; sie stöhnt nur weniger und die Salivation hat sich vermindert. In den Extremitäten treten ab und zu leichte Zuckungen auf. Das Thier frisst und trinkt nichts.

7. X. Die Hündin kann bereits den Kopf etwas erheben, wobei letzterer aber noch stark wackelt; auch ist sie im Stande, sich für einen Augenblick auf die vorderen Extremitäten aufzurichten, die hinteren Extremitäten dagegen können gar nicht gebraucht werden. Die Hündin nimmt etwas flüssige Nahrung zu sich, erbricht sie aber gleich wieder; wenn sie Wasser trinkt, so erbricht sie auch dieses zurück. Die Athmung ist mühsam, die Exspiration von einem stöhnenden Geräusche begleitet; aus den Nasenöffnungen fliesst grünlicher, ziemlich dünnflüssiger Eiter hervor. Puls 120—130.

8. X. Status idem. Nahrung wird verschmäht. Die Hündin magert sehr ab. Die hinteren Extremitäten sind noch eigenthümlich steif, die vorderen sind im Fussgelenk gebeugt. Die Reflexe sind etwas erhöht. Am Nachmittag treten häufige Brechbewegungen auf. In der Nacht zum 9. X. erfolgt der Tod.

9. X. Section. Das Herz mit Blutgerinnseln, theils rothen, theils farblosen, erfüllt; an den Herzklappen einzelne Ecchymosen. In der Trachea schaumig-eitrige Flüssigkeit. Die Lungen collabiren wenig, an denselben finden sich grössere und kleinere dunkler verfärbte Partien, welche sich derb anfühlen und von deren Schnittfläche sich eine eitrige, mit sehr wenig Luft gemengte Flüssigkeit abstreifen lässt. Die freien Partien der Lungen grösstentheils emphysematös. An Leber, Milz und Nieren nichts Besonderes. Der Pylorustheil des Magens äusserlich bläulichroth verfärbt, die Schleimhaut an der entsprechenden Stelle des Magens, sowie auch des Duodenums stark injicirt und ecchymosirt, ebenso die Schleimhaut des Dickdarms; auch an der Schleimhaut des übrigen Dünndarms vereinzelte, stärker injicirte Stellen. Die Schleimhaut des Blasenhalses und des Uterus ebenfalls hyperämisch. In der Harnblase nur wenig trüber Harn, welcher kein Eiweiss enthält. Die Pia des Rückenmarks und Gehirns blutreich. Rückenmark und Gehirn

werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben und erweisen sich als normal.

Dieser Versuch ist wegen der unangenehmen Complicationen, welche in Folge der nicht sterilisirten Conduranginlösung eingetreten sind, als misslungen zu bezeichnen. Ich habe ihn deshalb angeführt, weil man trotz der Complicationen einzelne Symptome der Conduranginvergiftung deutlich hervortreten sieht.

Versuch 32.

Eine kleine Katze von 1280 g erhält am 24. IX. 5 h 30 m Nachmittags 0,2 g des Harzglycosids, welches mit verdünnter Natriumcarbonatlösung beim Kochen zur Lösung gebracht wurde, subcutan. Um 7 h ist die Katze etwas schläfrig, sonst normal.

25. IX. Die Katze liegt bewegungslos auf der Seite, die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Die Athmung langsam, aber regelmässig, der Puls normal. Bei plötzlicher Berührung zuckt die Katze zusammen, bekommt auch ab und zu spotane Zuckungen, namentlich in den vorderen Extremitäten. Sie scheint in der Nacht erbrochen oder einen starken Speichelfluss gehabt zu haben, da das Maul, der Hals und zum Theil der Rumpf an der Seite, auf welcher sie lag, durchnässt sind. So liegt die Katze ohne Willkürbewegungen den ganzen Tag bis 5 h Nachmittags; nur das Athmen, der Puls und die Zuckungen bei Berührung verrathen, dass sie noch lebt. Unter allmähliger Verlangsamung der Respiration und des Pulses tritt um 5 h der Tod ein.

Section. Applicationsstelle unverändert. Die Halsvenen stark mit Blut gefüllt. Die Lunge collabirt. Das Herz schlaff, mit Blut überfüllt. Die Leber blutreich. Der Magen und Dünndarm stark contrahirt, vollkommen leer, der Dickdarm ballonartig durch Darmgase ausgedehnt; im unteren Abschnitte desselben fester Inhalt. Die Schleimhaut des Magendarmtractus trocken. Sonst nichts Abnormes zu constatiren.

Versuch 33.

Eine Katze von 2950 g erhält am 29. IX. um 12 h 0,13 g des Harzglycosids subcutan. Sie ist am Nachmittag etwas matt und schläfrig, bietet sonst aber nichts Abnormes dar.

30. IX. Die Katze ist schwer krank; sie liegt auf der Seite und vermag sich nicht aufzurichten; bei jedem Versuche, sich auf die Beine zu erheben, fällt sie vielmehr sofort auf die Seite zurück. Auch den Kopf kann sie nicht fixiren, sondern sie wackelt mit demselben und führt allerlei Bewegungen aus. Beim Versuch, sie auf den Beinen zum Stehen zu bringen, führt sie mit denselben ganz uncoordinirte Bewegungen aus und fällt gleich mit gespreizten Beinen auf den Bauch hin. Wenn man die Extremitäten streckt, so entfaltet die Katze beim Anziehen derselben eine ziemlich bedeutende Kraft. Beim Liegen führt sie mit den Extremitäten fortwährend verschiedene Bewegungen aus und bekommt auch spontan leichte Zuckungen in denselben. Wenn sie sich von der Seitenlage zu erheben versucht

oder wenn sie erhoben wird, so treten Krämpfe auf, wobei der Kopf nach vorne gebeugt wird, die vorderen Extremitäten gerade, die hinteren nach vorn zum Kopf gestreckt werden; die gestreckten Extremitäten zucken ausserdem ziemlich heftig. Auch Kaubewegungen werden dabei ausgeführt. Die Reflexe sind erhöht. Am Puls und an der Respiration nichts Auffallendes zu bemerken. Die Katze schreit oft kläglich. Am Nachmittag hat sie erbrochen; die Schwäche hat noch mehr zugenommen, so dass auch der Kopf gar nicht mehr erhoben werden kann. Die Katze trinkt etwas Wasser, frisst aber nichts.

1. X. Status idem. Sie liegt zusammengekrümmt auf der Seite, hat fortwährend leichte Zuckungen in den Extremitäten und bekommt beim Erheben vom Lager die oben beschriebenen Krampfanfälle. In der Nacht zum 2. X. tritt der Tod ein.

2. X. Section. Die Applicationsstelle unverändert. An den Brustorganen nichts Pathologisches. Der Magen und der Dünndarm leer, etwas contrahirt, die Schleimhaut normal. Im Dickdarm fester Koth. Die Harnblase ziemlich stark gefüllt mit klarem gelblichem Harn; in demselben kein Eiweiss vorhanden. Rückenmark und Gehirn bieten keine auffallenden mikroskopischen Veränderungen dar; sie werden in Müller'scher Flüssigkeit aufgehoben.

Versuch 34.

Eine kleine Katze von 1300 g erhält am 30. IX. um 11 h eine mit 1 mg Sublimat versetzte Conduranginlösung (0,1 g Condurangin) subcutan. Am Nachmittag um 4 h Unsicherheit und Unbeholfenheit der hinteren Extremitäten beim Gehen, taumelnder Gang.

1. X. Die Erscheinungen haben an Stärke zugenommen, so dass die Katze überhaupt nicht mehr gehen kann. Beim Liegen uncoordinirte Bewegungen mit den Extremitäten. Haut- und Sehnenreflexe etwas erhöht. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Salivation.

2. X. Status idem. Starkes Wackeln des Kopfes. Häufige Zuckungen in den Extremitäten und in den Rumpfmuskeln. Oefteres klägliches Schreien.

3. X. Die Katze liegt bewegungslos, nur treten zuweilen Zuckungen in den Extremitäten auf. Sensibilität erhalten. Respiration oberflächlich, 16 in der Minute. Puls 120. Um 3 h Nachmittags Tod.

Section. Applicationsstelle unverändert. Das Herz schlaff, die Lungen collabirt. Im Magen geringe Mengen eines schleimigen, schwarzbraunen Inhalts. Auf der Magenschleimhaut zahlreiche linsengrosse Hämorrhagien, die bis in die Submucosa hineinreichen. Dieselben sehen schwarz aus und haben eine runde Gestalt. Wenn man sie mit dem Fingernagel vorsichtig abkratzt, so bleibt ein Defect in der Schleimhaut zurück. Auch im Dünndarm ein dunkler, schleimiger Inhalt, die Schleimhaut daselbst ziemlich stark hyperämisch. Im Dickdarm sehr fester, dunkler Koth. Harnblase leer. An den übrigen Organen nichts Pathologisches.

Versuch 35.

Einem Hahn von 1420 g wird am 5. IX. um 12 h 0,1 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan injicirt. Den Tag über bleibt der Hahn normal, ebenso am 6. IX. Am 7. IX. erhält er um 10 h 30 m 0,2 g Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er auch noch normal.

8. IX. Der Hahn ist beim Gehen auf den Beinen unsicher, taumelt nach der einen oder anderen Seite, hebt die Beine ungewöhnlich hoch und setzt sie stark und oft verkehrt auf. Beim Laufen sind die Erscheinungen weniger deutlich. Sonst ist der Hahn ziemlich munter und frisst gut. Er erhält noch 0,1 g Condurangin subcutan.

9. IX. Der Hahn bietet dieselben Erscheinungen dar, nur sind diese stärker ausgesprochen. Die Fresslust ist vermindert.

10. IX. Dieselben Erscheinungen haben wieder bedeutend abgenommen.

11. IX. Es sind kaum noch irgend welche krankhafte Veränderungen an dem Hahn wahrzunehmen.

12. IX. Der Hahn ist vollkommen normal, frisst gut. Er bleibt so bis zum 16. IX.

16. IX. um 11 h erhält er wieder 0,1 g Condurangin subcutan. Um 6 h Nachmittags sind wieder die oben beschriebenen Erscheinungen am Gange des Thieres wahrzunehmen.

17. IX. Der Hahn ist deutlich atactisch, beim Gehen taumelt er nach der einen oder anderen Seite, geht breitbeinig, hebt die Beine hoch, knickt auch nach hinten ein und stützt sich auf die Flügel und auf den Schwanz. Er kann auch nicht längere Zeit stehen, geräth vielmehr dabei ins Schwanken und legt sich auf den Bauch hin. Er ist matt und schläfrig und frisst nur wenig.

18. IX. Status idem. Der Hahn liegt mit ausgebreiteten Beinen auf dem Bauche und kann sich nicht erheben. Legt man ihn auf eine Seite hin, so bleibt er in dieser Lage liegen. Er frisst nichts und wird daher künstlich gefüttert.

19. IX. Status idem.

20. IX. Der Hahn hat sich wieder gebessert, kann bereits eine Zeit lang auf den Beinen stehen, hat aber noch einen taumelnden Gang und setzt die Beine beim Gehen oft kreuzweise vor einander.

21. IX. Eine gewisse Schwäche und Unsicherheit der Extremitäten beim Gehen ist zwar noch vorhanden, der Hahn kann aber bereits gehen und laufen. Er frisst gut.

22. IX.—24. IX. Der Hahn ist noch etwas matt, geht auch noch ein wenig unsicher, sonst ist er aber munter und frisst gut.

25. IX.—28. IX. Der Hahn ist wieder normal, nur etwas abgemagert.

29. IX. Subcutane Injection von 0,1 g des von mir dargestellten Condurangins.

30. IX. Der Hahn ist wieder auf den Beinen sehr unsicher, fällt beim Gehen auf die eine oder andere Seite und stützt sich auf die Flügel. Fresslust noch vorhanden.

1. X. Der Hahn vermag sich gar nicht aufzurichten, liegt auf dem Bauche mit ausgebreiteten Beinen und stützt sich auf die Flügel.

Er ist sehr matt, lässt den Kopf zu Boden sinken und stirbt in der darauffolgenden Nacht.

2. X. Section. Die Gefässe der Serosa des Darmes ziemlich stark injicirt. Auf der Schleimhaut des oberen Abschnittes des Dünndarms zahlreiche Ecchymosen. Im Kropf und Magen grössere Mengen unverdauter Nahrung. Unter der Haut an der Injectionsstelle zwei nussgrosse Abscesse.

Versuch 36.

Ein weisser Hahn von 1600 g erhält am 3. II. 40 mg Condurangin subcutan, bleibt aber danach normal.

Am 4. II. erhält er 80 mg subcutan und bleibt normal.

Am 6. II. erhält er 120 mg und ist am 7. II. zwar unsicher auf den Füssen, kann aber noch laufen und frisst gut.

Am 8. II. ist er wieder normal und bleibt so.

Versuch 37.

Ein schwarzer Hund von 6000 g erhält am 30. I. 80 mg Condurangin subcutan und bleibt danach normal. Er erhält daher am 2. II. eine neue Subcutaneinspritzung von 200 mg und bleibt den Tag über normal.

Am 3. II. verschmäht er alle Nahrung, so auch am 4. II. Von Vergiftung ist sonst nichts wahrnehmbar.

Am 5. II. frisst er wieder, erhält daher abermals 200 mg subcutan. Am 6. und 7. II. ist er auf den Hinterbeinen etwas unsicher, läuft aber noch umher, ohne zu fallen, und kann sich sogar auf den Hinterbeinen erheben. Nahrung wird verschmäht. Harn normal.

Am 8. II. Wiederherstellung, so dass er am 9. II. wieder ganz normal erscheint. Er erhält jetzt 320 mg Condurangin subcutan und ist am 10. II. sehr verändert; er frisst gar nicht, kann nur unsicher gehen und erbricht manchmal.

Am 11. II. ist die Ataxie so stark, dass er beim Laufen mit den Hinterbeinen fortwährend stolpert.

Am 12. II. nimmt die Ataxie wieder ab und am 14. II. ist der Hund bis auf einige kleine Abscesse am Rücken und Appetitlosigkeit ganz normal; er erhält daher früh 9 h 50 m 320 mg Condurangin ins Blut von der Vena dorsalis pedis aus und bleibt dabei ganz ruhig. Binnen 5 Minuten ist die Injection vollendet und der Hund wird losgebunden. Nach 20 Minuten bekommt er Tetanusanfälle, die sich bald mit Opisthotonus stärkster Art compliciren und kurze Pausen zwischen sich lassen, in denen das Thier erschöpft daliegt und auf Reize nicht reagirt. Während der Anfälle sind die Pupillen erweitert. Um 10 h 50 m tritt in einem Krampfanfalle der Tod ein.

Section. Bauch- und Brustorgane normal. Rückenmark wird zur mikroskopischen Untersuchung aufgehoben. In der Hals- und Lendenschwellung in den Meningen starke Füllung der Venen.

Versuch 38.

Grosser Hund von 9400 g erhält am 18. II. um 1 h 40 m 340 mg des bei der Darstellung des Condurangins vom Chloroform ungelösten, mit Alkohol aufgenommenen Rückstandes in die Fussvene (in wässeriger Lösung). Nachmittags 3 h tritt Erbrechen ein, während das Thier sonst aber ganz normal bleibt. Nahrungsaufnahme wird von jetzt ab verweigert.

19. II. früh. Der Hund ist nicht im Stande, sich länger als eine halbe Minute auf den Hinterbeinen zu halten, sonst ist er aber munter, nur ohne Appetit.

21. II. Er kann immer noch nicht laufen, wohl aber für kurze Zeit stehen. Kein Appetit.

22. II. Appetit wieder vorhanden. Der Hund läuft ganz normal, wenngleich nicht gerne. Er erhält daher Abends 6 h 140 mg desselben Präparates subcutan, bleibt aber normal.

24. II. Der Hund erhält 500 mg Condurangin subcutan, bleibt aber ganz gesund.

26. II. Der noch immer ganz normale Hund erhält 500 mg Condurangin in die Metatarsalvene und bekommt schon nach 30 Minuten Zuckungen und Steifigkeit in den vorderen, eine Parese in den hinteren Extremitäten. Er liegt daher beständig. Wenn man ihn aufstellt, fällt er sofort auf den Bauch und streckt die vorderen Glieder steif von sich, während die hinteren ganz uncoordinirte Bewegungen machen. Sie sind übrigens nicht insensibel. Dieser Zustand hält etwa 6 Stunden an, worauf der Hund stirbt (unbeobachtet, da in der Nacht).

Section. Das Rückenmark zeigt unter den Häuten starke Gefässinjection und 12 kleine Hämorrhagien unter der Pia, die grösste etwa so gross wie zwei Linsen.

Versuch 39.

Eine kleine Katze von 1900 g erhält 100 mg Condurangin in die Jugularvene auf einmal, ohne dass sich am Blutdruck oder Puls irgend etwas in den nächsten 10 Minuten ändert. Sie wird jetzt losgebunden und bekommt 20 Minuten nach der Injection Krämpfe aller Extremitäten, an denen sie binnen einer Stunde stirbt.

Die Section ergiebt einen durchaus normalen Befund.

Versuch 40.

Eine Dohle von 150 g erhält um 11 h 15 m 0,1 g Condurangin subcutan. Nach 2 Stunden tritt grosse Unruhe des Thieres auf, es bietet hochgradig atactische Erscheinungen dar, fällt bald auf die Seite, bald rückwärts hin, schlägt mit den Flügeln um sich und um 2 h Nachmittags erfolgt der Tod.

Die Section ergiebt ausser einer mässigen Injection der Gefässe des Darmcanals nichts Besonderes.

Versuch 41.

Eine Taube von 200 g erhält am 15. IX. um 11 h 18 mg des von mir dargestellten Condurangins subcutan. Um 6 h Nachmittags ist die Taube sehr atactisch, droht bald seitwärts, bald nach vorne oder nach hinten zu fallen, wobei sie sich mit den Flügeln und dem Schweife stützt. Wenn man sie mit der einen Seite an einen Gegenstand anlehnt, so steht sie ruhig da. Legt man sie frei auf den Bauch hin, so versucht sie sich zu erheben, gleitet mit den Beinen seitwärts aus und schlägt mit den Flügeln um sich. Sie sperrt den Schnabel auf und wirft durch starkes Schütteln des Kopfes einige Gerstenkörner heraus. Um 7 h kann sie sich gar nicht mehr auf die Beine erheben, liegt mit ausgebreiteten Beinen auf dem Bauche, ist dabei aber sehr unruhig, indem sie sich fortwährend zu erheben versucht und krampfhafte Bewegungen mit den Flügeln macht. In der darauffolgenden Nacht erfolgt der Tod.

16. IX. Section. Injection der Gefässe des Darmcanals. Auf der Schleimhaut des Magens und Darmes zahlreiche Ecchymosen. Die Injectionsstelle unverändert.

Versuch 42.

Einer weissen Ratte von 110 g wird am 3. IX. um 11 h 50 mg Condurangin subcutan injicirt.

Am 4. IX. ist die Ratte noch ganz normal, erhält daher 100 mg subcutan und bleibt normal.

Am 7. IX. erhält sie 150 mg subcutan und bleibt normal.

Am 8. IX. um 10 h erhält sie 200 mg subcutan. Um 5 h Nachmittags kann die Ratte nicht mehr laufen; sie gleitet mit den Hinterbeinen fortwährend aus, weshalb sie ungern geht. Um 7 h liegt sie auf dem Bauche, den Kopf auf den Boden gesenkt; wenn er erhoben wird, so wackelt er.

9. IX. Die Ratte kann sich gar nicht aufrichten, liegt beständig auf der Seite, in den Extremitäten treten dann und wann Zuckungen auf. Am Nachmittag stirbt die Ratte.

Die Section ergiebt ausser zwei bohnengrossen Eiterherden unter der Rückenhaut nichts Besonderes.

Versuch 43.

Eine weisse Ratte von 120 g erhält am 12. X. um 11 h 0,1 g Condurangin (in frisch zubereiteter Lösung) subcutan. Den Tag über bleibt sie normal. Auch am 13. und 14. X. ist die Ratte noch vollständig gesund; sie erhält daher um 11 h 0,2 g subcutan. Um 5 h kann die Ratte nur sehr langsam sich fortbewegen; der Gang ist dabei unsicher und taumelnd, weshalb sie ungern geht und sich bald mit ausgebreiteten vorderen Extremitäten und zu Boden gesenktem Kopfe auf den Bauch hinlegt. Der Kopf wackelt stark, wenn er vom Boden erhoben wird. Sensibilität normal.

15. X. Die Ratte liegt auf der Seite mit gestreckten vorderen und leicht flectirten hinteren Extremitäten. Bei Berührung, jedoch

auch spontan, bekommt sie Starrkrämpfe in den Extremitäten. Die Krampfanfälle enden mit heftigen Zuckungen in den Extremitäten. Während der Krampfanfälle hält die Ratte den Hals steif gestreckt, das Maul geöffnet und schreit. Gegen 7 h liegt sie bewegungslos da, und in der Nacht stirbt sie.

16. IX. Section. Applicationsstelle unverändert. Mässige Injection der Gefässe des Mesenteriums und der Schleimhaut des Magendarmtractus.

Versuch 44.

Einer Katze von 2570 g wird am 9. XI. um 1 h 0,5 g des Harzglycosids (durch Kochen mit verdünnter Lösung von Natriumcarbonat zur Lösung gebracht) mittelst einer Sonde in den Magen gebracht. Nach $^1/_2$ Stunde ist die Katze traurig und hat starken Speichelfluss. Um 1 h 30 m sind die Extremitäten, namentlich die hinteren, steif; beim Gehen taumelt die Katze stark, fällt hin und bekommt in den Extremitäten Streckkrämpfe. Trotz aller Anstrengung, die sie macht, kann sie sich nicht mehr aufrichten. Sie liegt auf der Seite, die vorderen Extremitäten steif von sich gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Wenn man sie auf den Bauch hinlegt, so kann sie auch den Kopf nicht fixiren, sondern lässt ihn unter wackelnden Bewegungen auf den Boden sinken. Die Katze ist sehr unruhig und aufgeregt, versucht fortwährend sich zu erheben, fällt sofort unsanft hin und bekommt Anfälle von Streckkrämpfen, welche mit heftigen vereinzelten Zuckungen der gestreckten Extremitäten combinirt sind. Die Respiration ist sehr beschleunigt und oberflächlich, 150—160 in der Minute. Die Pulsfrequenz lässt sich bei der Unruhe des Thieres nicht bestimmen, scheint aber auch beschleunigt zu sein. Die Hautreflexe sind erhöht. Die Pupillen sind während der Krampfanfälle stark erweitert, in den Zwischenpausen normal oder nur unbedeutend erweitert. Im Verlaufe des Nachmittags werden die Krampfanfälle heftiger und häufiger und nehmen einen rein clonischen Charakter an; bei jedem Anfall tritt auch Trismus auf. Um 5 h liegt die Katze in äusserst starken, fast ununterbrochenen Krämpfen da; nur einen Augenblick nach dem Krampfanfall ist sie ruhig, liegt erschöpft da, reagirt nur wenig auf äussere Reize. Es treten bald in den Extremitäten verschiedene, wie es scheint, unwillkürliche Bewegungen auf, in den vorderen Extremitäten Schwimm- oder Ruderbewegungen, und es bricht ein neuer Krampfanfall mit Trismus hervor. Die Respiration sistirt während des Krampfanfalles, nach demselben ist sie normal. Durch Chloroformnarcose lassen sich die Krämpfe beseitigen, treten aber von Neuem auf, sobald die Narcose aufhört. Der Puls circa 160 in der Minute. Der Unterleib stark durch Luft aufgetrieben. Bis 7 h bleibt der Zustand unverändert. In der Nacht erfolgt der Tod.

10. XI. Früh Section. Herz schlaff, enthält geronnenes Blut. Die Lungen stellenweise ödematös, stellenweise emphysematös. Der Magen von Luft ausgedehnt, ausserdem befinden sich in demselben grosse Mengen fester Nahrung. Der Dünndarm stark contrahirt,

in demselben nur geringe Mengen eines schleimig-galligen Inhaltes. Die Schleimhaut des Magens und der oberen Abschnitte des Dünndarms hyperämisch, die des unteren Abschnittes des Dünndarms und Dickdarms normal. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 45.

Einer Katze von 1630 g wird am 10. XI. um 10 h 30 m 0,4 g Condurangin in Lösung mittelst einer Sonde in den Magen gebracht. Nach circa 50 Minuten werden ziemlich plötzlich die Extremitäten steif; beim Versuch zu gehen fällt die Katze hin und bekommt starke Streckkrämpfe mit Opisthotonus. Der Streckkrampf in den Extremitäten ist mit vereinzelten heftigen Zuckungen combinirt. Die Pupillen während des Krampfanfalles stark erweitert, das Maul geöffnet; aus demselben tritt Schaum und Speichel hervor. Die Krampfanfälle wiederholen sich nach kurzer Zwischenzeit; in den freien Pausen führt die Katze mit den Extremitäten verschiedene Bewegungen aus, namentlich Ruderbewegungen, und bekommt auch dann und wann leichte Zuckungen. Puls circa 180 in der Minute, Respiration 80 bis 100. Auf die Beine gestellt, kann die Katze nicht stehen, sie fällt sofort mit nach vorn gestreckten hinteren Extremitäten auf den Bauch hin. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Die Krämpfe treten namentlich bei Berührung auf, aber auch spontan. Um 12 h treten sehr häufige und heftige clonische Krampfanfälle auf, an welchen auch die Gesichts- und Kaumuskeln betheiligt sind. Aus dem Maule tritt viel Schaum hervor. Die Krampfanfälle wiederholen sich jede halbe Minute und dauern etwa je 15 Secunden. Nach dem Anfall liegt die Katze für einen Augenblick erschöpft und ruhig da, bekommt dann in den Extremitäten Anfangs leichte Zuckungen oder führt mit denselben Ruderbewegungen aus; plötzlich aber bricht dann wieder ein Krampfanfall aus. Wenn man die Katze während der Zwischenpausen erhebt oder auf den Bauch stellt, so wackelt der Kopf und wird auf den Boden gesenkt. Um 1 h 30 m befindet sich das Thier noch immer in fortwährenden Krämpfen. Puls circa 150. Respiration normal. Dieser Zustand dauert bis 6 h; nur treten die Krampfanfälle etwas seltener auf. Es wird jetzt der Katze Morph. muriat. in Zwischenpausen von 5 Minuten subcutan injicirt. Erst bei einer Dosis von 190 mg Morphin hören die Krämpfe auf. — In der darauffolgenden Nacht erfolgt der Tod.

11. XI. Section. Starre stark ausgebildet. Herz schlaff; in der rechten Herzhälfte ziemlich viel dunkles, locker geronnenes Blut, in der linken bedeutend weniger. An Lungen, Leber, Nieren und Milz nichts Besonderes. Harnblase leer, Schleimhaut normal. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. In der Magenschleimhaut einzelne linsengrosse Defecte, welche roth verfärbt sind. Die Schleimhaut des Dünndarms stellenweise blutreich, mit vereinzelten Ecchymosen. Starke Hyperämie und zahlreiche Ecchymosen finden sich auf der Schleimhaut des Dickdarms. Am Rückenmark makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar. Die Pia des Gehirns ziemlich blutreich.

Die beiden zuletzt angeführten Versuche geben das typische

Bild der acuten Conduranginvergiftung durch grössere Dosen wieder. Nur das Erbrechen, welches sonst sehr häufig eintritt, wird hier vermisst. Beim Anführen der übrigen Versuche kann ich mich kürzer fassen.

Versuch 46.

Eine Katze von 1500 g erhält am 12. XI. um 11 h 30 m 0,4 g des Harzglycosids in Lösung per os. Um 1 h erbricht sie; beim Gehen sind die Hinterbeine steif; um 1 h 15 m abermaliges Erbrechen, starkes Wackeln des Hinterkörpers beim Gehen; die Katze fällt dabei hin und bekommt Streckkrämpfe mit heftigen vereinzelten Zuckungen in den Extremitäten und Rumpfmuskeln, so dass sie auf der Diele umhergeworfen wird. Während des Anfalles wird der Kopf nach vorn zwischen die Vorderbeine gebeugt. Von jetzt ab beständige Seitenlage. Beim Versuch, die Katze aufzurichten, treten sofort heftige Krampfanfälle auf, welche allmählig clonisch werden. Die Katze schreit fortwährend. Salivation. Puls und Respiration beschleunigt. Gegen 2 h allmähliges Nachlassen der Krampfanfälle. Ausführen verschiedener Bewegungen mit den Extremitäten, auch vereinzelte Zuckungen treten in denselben auf. Puls und Respiration wieder normal. Reflexerregbarkeit erhöht. Um 4 h status idem. Es treten Brechbewegungen auf. Um 6 h bekommt die Katze wieder heftige clonische Krampfanfälle mit Trismus, die sich in kurzen Zwischenpausen wiederholen. Nach subcutaner Injection von 0,5 g Chloralhydrat hören diese Krämpfe auf. In der Nacht zum 13. XI. tritt der Tod ein.

13. XI. Section. Herz schlaff, die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt. Die Schleimhaut des Magens und der oberen Abschnitte des Dünndarms blass, die des unteren Abschnittes des Dünndarms und des Dickdarms hyperämisch mit vereinzelten Ecchymosen.

Versuch 47.

Eine Katze von 1780 g erhält am 15. XI. um 12 h 0,3 g des Harzglycosids per os. Um 1 h 30 m Salivation und Brechbewegungen. Der Gang ist unsicher und taumelnd, die Extremitäten sind steif. Bald darauf ist das Gehen gar nicht mehr möglich. Starkes Wackeln des Kopfes. Grosse Unruhe und Krämpfe. Die Katze schreit beständig. Respiration 120 in der Minute. Puls nicht genau zu bestimmen. Von 4—7 h Nachmittags im Allgemeinen dieselben Erscheinungen: Salivation, mehrmaliges Erbrechen, fortwährendes Bewegen der Extremitäten, heftige clonische Krampfanfälle. Reflexerregbarkeit erhöht, so das die Katze bei leiser Berührung stark zusammenzuckt und oft dadurch einen Krampfanfall bekommt. Respiration 40, Puls 160—180 in der Minute.

16. XI. Zuckungen und Krämpfe fehlen. Das Gehen ist nicht möglich; starkes Wackeln des Kopfes. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Reflexerregbarkeit erhöht.

17. XI. Status idem. Am Vormittag Brechbewegungen.

18. XI. Status idem. Salivation und Erbrechen fehlen. In der Nacht zum 19. XI. erfolgt der Tod.

Section. Herz schlaff, enthält dunkles, flüssiges Blut. Die Schleimhaut des Magendarmtractus hyperämisch. Der Magen und Dünndarm leer, im Dickdarm sehr feste Kothmassen. Harnblase leer, blass. An den übrigen Organen keine Veränderungen wahrnehmbar.

Versuch 48.

Einer Katze von 2130 g wird am 19. XI. um 12 h 0,1 g des Harzglycosids, welches unter Zusatz von einigen Tropfen conc. Natriumcarbonatlösung und der genügenden Menge Wassers zur vollkommen klaren Lösung gebracht wurde, in die Vena jugularis ext. injicirt. Vom Brett losgebunden, zeigt die Katze normales Verhalten. Nach 15 Minuten Salivation, Wackeln des Kopfes, sehr unsicherer, taumelnder Gang, so dass die Katze beim Gehen fortwährend stolpert und hinfällt. Bald darauf ist das Gehen überhaupt nicht mehr möglich. Grosse Unruhe, heftige Tetanusanfälle; die Katze schreit fortwährend. Die Respiration 80 in der Minute, Puls 180—190. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Die Pupillen während der Krampfanfälle erweitert. Dieser Zustand hält bis zum Abend an, nur werden die Krampfanfälle allmählig clonisch, der Puls und die Respiration normal.

20. XI. Die Katze liegt bewegungslos auf der Seite; Krämpfe und Zuckungen fehlen. Respiration langsam und oberflächlich. Puls 140 in der Minute. Die Reflexerregbarkeit etwas erhöht, beim Berühren zuckt die Katze leicht zusammen. Um die Mittagszeit Tod.

Section. Herz stark mit Blut gefüllt. Lungen normal. Magen und Darm contrahirt, die Schleimhaut hyperämisch. Die Injectionsstelle unverändert.

Versuch 49.

Eine Katze von 2550 g erhält am 17. XI. um 11 h 0,1 g des Harzglycosids in Lösung per os. Um 12 h 45 m Salivation, unsicherer, taumelnder Gang. Die Extremitäten sind steif. Um 1 h ist das Aufstehen und Gehen gar nicht mehr möglich; Streckkrampfanfälle in den Extremitäten. Grosse Unruhe. Respiration 60—70 in der Minute. Puls 170—180. Die Reflexerregbarkeit erhöht. In den Ruhepausen sind die vorderen Extremitäten gestreckt, die hinteren leicht flectirt. Am Nachmittag treten einige Male clonische Krampfanfälle auf, woran sich auch die Kau- und Gesichtsmuskeln betheiligen. In den Zwischenpausen werden mit den Extremitäten Ruderbewegungen ausgeführt. Gegen Abend ist die Respiration normal, Puls 140 in der Minute. Es treten noch dann und wann leichte Krampfanfälle auf.

18. XI. Der Zustand der Katze ist im Allgemeinen derselbe; Krämpfe fehlen. Die Katze ist scheinbar bewusstlos, da sie auf Anschreien und Streicheln nicht reagirt; sie bewegt aber beständig die Extremitäten und den Kopf. Am Nachmittag hören auch diese Bewegungen auf; die Respiration verlangsamt und oberflächlich, circa 14 in der Minute. Gegen Abend sind die Extremitäten steif und bewegungslos, die Katze reagirt nicht mehr auf äussere Reize. In der Nacht zum 19. XI. erfolgt der Tod.

Sectionsbefund wie bei den früheren Versuchen.

Versuch 50.

Eine Katze von 2500 g erhält am 17. XI. um 11 h 0,1 g Condurangin per os. Bis 1 h 30 m Nachmittags hat die Katze 2 Mal erbrochen; beim Gehen starkes Wackeln des Hinterkörpers. Um 4 h Nachmittags: Die Katze liegt auf der Seite und ist nicht im Stande, sich aufzurichten. Die vorderen Extremitäten sind gestreckt, die hinteren flectirt. Es besteht grosse Unruhe; mit den Extremitäten und dem Kopfe werden beständig verschiedenartige Bewegungen ausgeführt. Beim Versuch, sich aufzurichten, bekommt die Katze Anfälle von Streckkrämpfen. Respiration 100 in der Minute, Puls 190. Hautreflexe gesteigert. Dieser Zustand dauert den ganzen Nachmittag, nur wird die Respiration allmählig langsamer und nehmen die Krampfanfälle einen clonischen Charakter an.

18. XI. Die Katze liegt den ganzen Tag auf der Seite, ohne nur den Versuch zu machen, sich aufzurichten. Spastische Erscheinungen an den Extremitäten und Krämpfe fehlen. Respiration und Puls normal. Geringe Salivation. Die Hautreflexe erhöht.

19. XI. Status idem. Die Salivation hat aufgehört.

Am 20. XI. um 10 h Morgens bekommt die Katze heftige clonische Krampfanfälle, denen sie erliegt.

Sectionsbefund derselbe wie bei den oben angeführten Versuchen.

Versuch 51.

Eine Katze von 2250 g erhält am 16. II. um 12 h 50 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag um 4 h bekommt die Katze Speichelfluss und erbricht einige Male. Der Gang ist taumelnd, der Kopf wackelt stark; in den steifen Extremitäten treten oft Zuckungen auf, sowie leichte Anfälle von Streckkrampf. Puls und Respiration normal. Fresslust aufgehoben. Dieser Zustand hält den ganzen Nachmittag an.

17. II. Der Gang ist noch etwas taumelnd, jedoch bedeutend weniger als am vorhergehenden Tage. Zuckungen und Krämpfe fehlen. Sonst status idem.

18. II. Die Katze bietet fast keine krankhaften Erscheinungen mehr dar, sie frisst nur noch wenig. Sie erhält um 11 h 30 mg des Harzglycosids intravenös. Nach einer halben Stunde bietet die Katze wieder dieselben oben beschriebenen Krankheitserscheinungen dar, welche den ganzen Tag anhalten.

19. II. Status idem. Krämpfe fehlen.

20. II. Die Katze geht ungern, liegt beständig auf der Seite. Wenn man sie zum Gehen veranlasst, so taumelt sie hin und her. Fresslust stark vermindert. Puls und Respiration normal. Auch die Reflexerregbarkeit scheint normal zu sein.

21. II. Die Katze kann wieder gehen, nur ist eine leichte Unsicherheit im Gange noch wahrnehmbar. Sie nimmt bereits Milch und Fleisch zu sich. Um 11 h 30 m erhält sie 50 mg des Harzglycosids intravenös. Um 12 h tritt Salivation und Erbrechen auf; die Extremitäten sind steif, der Gang taumelnd. Kurze Zeit darauf kann die Katze gar nicht mehr gehen, in den Extremitäten treten

Zuckungen und Krämpfe auf. Puls 160, Respiration 50 in der Minute. In diesem Zustande verharrt die Katze den ganzen Nachmittag, nur die Respiration wird gegen Abend wieder ganz normal. In der Nacht zum 22. II. erfolgt der Tod.

Section. Injectionsstellen unverändert. Der übrige Sectionsbefund wie oben angegeben.

Versuch 52.

Ein Hund von 5050 g erhält am 9. III. um 11 h 30 m 0,1 g des Harzglycosids per os. Am Nachmittag erbricht der Hund mehrere Male, hat Speichelfluss und einen unsicheren, leicht taumelnden Gang. Er trinkt viel Wasser, während er die ihm dargebotene Nahruug unberührt lässt.

10. III. Der Hund ist traurig, frisst nicht, sonst ist an ihm nichts Abnormes zu bemerken.

Am 11. III. ist er wieder ganz normal, erhält daher um 11 h 0,1 g des Harzglycosids in die Fussvene. Nach einer halben Stunde bekommt der Hund starkes Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt, und eine Steifigkeit in den hinteren Extremitäten. Er steht und geht ungern; wenn man ihn auf die Beine stellt, so steht er auf den hinteren Extremitäten geknickt; beim Versuch zu gehen werden die hinteren Extremitäten steif und breit aufgesetzt und der Hinterkörper wackelt hin und her. Allmählig werden auch die Vorderbeine steif, so dass der Hund sich gar nicht mehr auf die Beine aufstellen lässt. Auch der Kopf wackelt. In den hinteren Extremitäten treten beim Liegen oft leichte Zuckungen auf, während mit den vorderen fortwährend scharrende Bewegungen ausgeführt werden. Puls und Respiration normal.

12. und 13. III. Status idem. Der Hund frisst nichts, trinkt nur viel Wasser, was aber mit grosser Mühe geschieht, da der Kopf beständig wackelt. Er liegt zusammengekauert in normaler Haltung, kann aber nicht aufstehen.

14. III. Bedeutende Besserung des Zustandes. Der Hund kann bereits gehen, taumelt aber noch dabei. Er frisst nicht, trinkt aber Wasser.

15. III. Der Hund frisst bereits etwas, ist aber noch traurig; auch beim Gehen ist noch eine gewisse Unsicherheit im Gebrauche der Extremitäten bemerkbar.

17. III. Der Hund ist wieder ganz normal.

Er erhält am 18. III. 12 h 0,12 g des Harzglycosids in die andere Fussvene. Eine halbe Stunde nach der Injection treten dieselben oben beschriebenen Erscheinungen auf: Erbrechen, Steifigkeit der Extremitäten, Wackeln des Kopfes. Der Hund ist sehr unruhig, bekommt von Zeit zu Zeit leichte Anfälle von Starrkrämpfen. Pupillen normal, nur während der Krampfanfälle etwas erweitert. Respiration normal, Puls klein und etwas beschleunigt, 150 in der Minute. Reflexerregbarkeit scheint normal oder nur wenig erhöht zu sein. Am Nachmittag treten einige heftige clonische Krampfanfälle auf, denen das Thier um 4 h 30 m erliegt.

Section. Injectionsstellen unverändert. Der rechte Ven-

trikel des Herzens mit geronnenem Blute stark gefüllt, der linke leer, contrahirt. Unter dem Endocardium des linken Ventrikels, sowie an den Klappen daselbst Ecchymosen. Der Magen leer, contrahirt; die Schleimhaut hyperämisch. Die Schleimhaut des Anfangstheiles des Dünndarms und die des Dickdarms stark hyperämisch und durchsetzt von zahlreichen Ecchymosen. Harnblase leer, stark contrahirt. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 53.

Einem Kaninchen von 1300 g wird am 7. X. um 5 h 30 m 0,045 g Condurangin in wässeriger Lösung subcutan injicirt.

Am 8. X. ist das Thier noch ganz normal, erhält daher um 6 h Abends noch 0,1 g subcutan, und bleibt normal.

Am 12. X. erhält es 0,15 g Condurangin subcutan. Den Tag über bietet das Thier keine krankhaften Erscheinungen dar, auch am 13. X. früh ist es noch normal, erhält daher um 3 h Nachmittags 0,22 g subcutan. Aber auch am 14. X. ist das Thier noch ganz gesund, erhält daher um 11 h 0,3 g subcutan. Den Tag über bleibt es normal, nur frisst es weniger.

Auch am 15. X. ist es noch gesund, und erhält daher am 16. X. um 1 h 0,5 g subcutan. Den Nachmittag bietet das Thier noch keine krankhaften Erscheinungen dar, ebenso wenig den 17. X. Von da ab frisst es wenig, magert ab, bleibt sonst aber bis zum 21. X. normal.

Am 21. X. um 12 h erhält es 0,6 g Condurangin subcutan. Den Nachmittag und den folgenden Tag ist das Kaninchen auf den Hinterbeinen etwas steif, geht ungern und frisst nichts.

Am 23. X. früh ist es sehr atactisch, kann sich auf den Extremitäten gar nicht halten; sich selbst überlassen, fällt es gleich auf die Seite hin, wobei in den Extremitäten heftige Zuckungen auftreten; den Kopf hält es nach hinten gebeugt. Auch beim Liegen vermag es sich nicht in der gewöhnlichen Bauchlage zu erhalten, sondern fällt auf die Seite und schlägt mit den Extremitäten um sich. Wenn man es mit der einen Seite an einen Gegenstand anlehnt so liegt es ruhig da in der gewöhnlichen Bauchlage. Die Reflexerregbarkeit scheint normal, Puls und Respiration etwas beschleunigt. Gegen Abend hat das Kaninchen sich wieder etwas gebessert; sich selbst überlassen, hockt es ruhig in normaler Bauchlage; es ist sogar im Stande, etwas zu gehen, obgleich der Gang noch sehr ungeschickt und taumelnd ist. Das Kaninchen ist traurig und frisst nichts.

24. X. Der Zustand des Kaninchens hat sich wenig verändert. Die Fresslust ist ganz aufgehoben, Puls und Respiration normal. 25. X. Status idem.

26. X. Tod im Laufe des Vormittags.

Section. Applicationsstellen unverändert. Herz schlaff, enthält nur wenig flüssigen Blutes. Die Mesenterialgefässe stark injicirt. In der Magenschleimhaut zahlreiche punktförmige Hämorrhagien von schwarzer Färbung. Beim vorsichtigen Abkratzen dieser schwarzen Punkte mittelst des Fingernagels bleibt ein runder, ziemlich tiefgreifender Defect in der Schleimhaut zurück. Die Schleim-

haut des Dünndarms hyperämisch, mit vereinzelten Ecchymosen. Harnblase prall mit Harn gefüllt; in demselben kein Eiweiss vorhanden.

Versuch 54.

Ein Kaninchen von 2280 g erhält am 16. X. um 1 h 0,5 g Condurangin in wässeriger Lösung per os. Den Nachmittag bleibt es normal.

Am 17. X. früh ist es traurig und frisst nicht. Es geht auf den hinteren Extremitäten unsicher und breitbeinig, gleitet mit denselben oft seitwärts aus und bleibt auf dem Bauche mit ausgebreiteten Hinterbeinen liegen. Es läuft daher ungern und ermüdet rasch. Gegen Abend macht es wieder einen munterern Eindruck.

18. X. Das Kaninchen geht auf den Hinterbeinen noch etwas steif und ungeschickt; sonst zeigt es keine krankhaften Erscheinungen. Es frisst nur wenig.

19. X. Das Kaninchen frisst wieder gut und ist ganz normal, es bleibt so bis zum 21. X.

Am 21. X. um 5 h erhält es 0,6 g Condurangin per os. Bis 7 h Abends keinerlei Veränderungen.

22. X. früh ist das Kaninchen auffallend scheu, liegt beständig an versteckten Orten, abweichend vom früheren Verhalten, und frisst nichts. Sonst ist an ihm nichts Abnormes zu bemerken.

Am 23. X. ist es wieder ganz normal, frisst aber wenig. Vom 24.—27. X. bleibt es normal und frisst gut, erhält daher am 28. X. um 10 h 0,7 g Condurangin per os. Um 1 h ist es traurig, die Respiration ist stöhnend und etwas beschleunigt, der Gang ist unsicher, beim Hüpfen gleitet es oft mit den Hinterbeinen aus. Es frisst nichts. So bleibt es den ganzen Nachmittag.

Am 29. X. ist das Thier schwer krank; es stöhnt mit jeder Respiration. Respiration 24, Puls 140 pro Minute. Es kann weder gehen, noch sich überhaupt auf die Beine erheben. Die hinteren Extremitäten sind spastisch nach vorn gestreckt und ausgebreitet, so dass der Hinterkörper direct dem Boden aufliegt. Legt man es auf die Seite hin, so werden die hinteren Extremitäten ebenfalls nach vorn gestreckt und steif gehalten. Ueberlässt man es in dieser Lage sich selbst, so macht es mit den Extremitäten und dem Kopfe starke Bewegungen, ohne dass es ihm gelingt, sich aufzurichten. Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend verstärkt. In der Nacht zum 30. X. erfolgt der Tod.

Section. Das Herz mit derben, rothen Blutgerinnseln gefüllt. Die Lungen blutreich, stellenweise ödematös, stellenweise, namentlich an den Rändern, emphysematös. Der Magen ziemlich stark contrahirt, in demselben feste Nahrung. An der hinteren Fläche des Magens, unweit der Cardia, finden sich zwei neben einander liegende cadaveröse Erweichungsstellen von der Grösse einer Haselnuss. Im Uebrigen ist die Magenschleimhaut blass, nur am Pylorustheil finden sich einzelne Ecchymosen. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. Die Schleimhaut des Dünndarms hyperämisch, in derselben vereinzelte Ecchymosen. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 55.

Ein Meerschweinchen von 580 g erhält am 4. II. um 12 h 10 mg des Harzglycosids in Lösung per os. Den Tag über bleibt es normal. Auch am 5. II. ist es noch normal, erhält daher um 10 h 15 mg per os. Das Meerschweinchen ist den Tag über traurig, frisst nicht; sonst sind an ihm keine Veränderungen wahrzunehmen.

Am 6. II. scheint das Thier ganz normal zu sein, erhält daher um 11 h 20 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag um 5 h hat das Thier einen taumelnden Gang, fällt mit dem Hinterkörper oft auf die Seite hin und geht sehr ungern. Fresslust vollständig aufgehoben. Respiration scheinbar normal, nur stöhnt das Thier mit jedem Athemzuge.

7. II. Status idem.

8. II. Das Thier hat sich gebessert, kann wieder laufen, obgleich der Gang noch etwas unsicher ist. Es erhält um 12 h 25 mg des Harzglycosids per os. Am Nachmittag hat das Thier wieder einen stark taumelnden Gang und Wackeln des Kopfes. Gegen Abend kann es nicht mehr gehen, es liegt auf der Seite, in den Extremitäten treten von Zeit zu Zeit Zuckungen auf.

9. II. Status idem. Um 4 h Nachmittags bekommt es einen clonischen Krampfanfall und stirbt.

Section. Der Magendarmtractus etwas hyperämisch; sonst nichts Pathologisches nachzuweisen.

Versuch 56.

Ein Meerschweinchen von 400 g erhält am 4. II. um 12 h 10 mg Condurangin per os. Den Tag über bleibt es normal. Auch am 5. II. ist es normal, erhält daher um 12 h 15 mg Condurangin per os. Gegen Abend kann das Thier nicht mehr gut stehen, resp. gehen, indem die Hinterbeine oft zur Seite ausgleiten, so dass das Thier mit ausgebreiteten Hinterbeinen auf dem Bauche liegen bleibt. Beim Versuch zu laufen geräth der Hinterkörper ins Schwanken und fällt auf die eine oder andere Seite hin. Der Kopf wackelt beständig.

6. II. Status idem.

7. II. Das Thier kann wieder laufen, hat aber noch einen deutlich taumelnden Gang. Es erhält um 11 h 20 mg Condurangin per os. Am Nachmittage bietet es wieder die oben erwähnten Krankheitserscheinungen in verstärktem Grade dar, und gegen Abend tritt der Tod ein.

Sectionsbefund wie beim obigen Versuche.

Versuch 57.

Ein Eichhörnchen von 280 g erhält um 12 h 20 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Um 3 h Nachmittags ist das Thier schwer krank; es kann nicht mehr gehen, sondern liegt mit zur Seite gestreckten steifen Extremitäten auf dem Bauche. Der Kopf wackelt stark. Bei Berührung des Thieres, oder wenn es sich fortzubewegen

versucht, treten heftige Krampfanfälle auf, so dass das Thier sich auf der Diele umherwirft; wenn man es dagegen ruhig festhält, so treten keine Krämpfe auf. Die Respiration circa 80 in der Minute. Im Verlaufe des Nachmittags treten auch bei ruhiger Haltung spontane, heftige, clonische Krampfanfälle mit Trismus auf, denen das Thier um 6 h 20 m erliegt.

Section. Herz systolisch contrahirt, vollkommen leer. An der Lungenoberfläche zahlreiche Ecchymosen. Der Magen von Luft stark ausgedehnt. An den übrigen Organen nichts Pathologisches zu constatiren.

Versuch 58.

Eine Fledermaus von 11 g erhält am 29. II. um 12 h 5 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Nach einer Stunde kann das Thier sich nicht mehr auf den Beinen halten, fällt fortwährend hin und schlägt mit den Flügeln um sich; letztere sind beständig ausgebreitet. Das Thier ist den ganzen Nachmittag sehr unruhig, wirft sich hin und her und bekommt häufige Krampfanfälle. In der Nacht zum 1. III. stirbt es.

Die Section ergiebt keine Veränderungen.

Versuch 59.

Einer Katze von 3130 g wird am 20. X. um 12 h 0,45 g des harzigen Spaltungsproductes, welches nach 5stündigem Kochen einer Conduranginlösung mit 1%iger Schwefelsäure ungelöst zurückgeblieben war, mit Brot eingegeben. Am Nachmittag um 6 h erbricht die Katze; sonst bietet sie keine abnormen Erscheinungen dar.

Am 21. X. früh ist die Katze auf den hinteren Extremitäten etwas unsicher, taumelt beim Gehen leicht hin und her und frisst wenig. Salivation. Puls und Respiration normal. Auch am 22. und 23. X. ist noch ein unsicherer Gang vorhanden; sonst ist die Katze munter, frisst gut.

Am 24. X. ist die Katze wieder ganz normal.

Am 27. X. um 11 h wird der Katze wieder circa 0,38 g von dem harzigen Spaltungsproducte des Condurangins per os beigebracht. Um 5 h Nachmittags Erbrechen, Salivation, taumelnder Gang.

28. X. Der Gang ist noch leicht taumelnd; Verminderung der Fresslust; Salivation hat aufgehört.

Am 29. X. ist der Gang noch etwas unsicher, Fresslust vermindert, sonst macht die Katze einen munteren Eindruck.

Am 30 X. ist sie wieder normal und bleibt so.

Derselben Katze wird am 3. XI. um 12 h 0,5 g vom harzigen Rückstande des 2 Mal zu je 5 Stunden mit 1%iger Schwefelsäure gekochten Condurangins per os beigebracht.

Um 4 h Nachmittags erbricht die Katze und bietet wieder die oben angegebenen Krankheitserscheinungen dar. Nach 3 Tagen ist sie wieder ganz normal und bleibt so.

Versuch 60.

Einer Katze von 2250 g wird am 15. X. um 12 h circa 0,5 g von dem Antheile des Condurangins, welches beim einfachen Kochen der wässerigen Condurangin-lösung und Filtriren der heissen Lösung im Filtrate gelöst geblieben war, per os beigebracht. Nach einer Stunde hat die Katze etwas erbrochen; sonst bietet sie im Laufe des Nachmittags keine krankhaften Erscheinungen dar.

16. X. Die Katze hat einen leicht taumelnden Gang und frisst wenig, sonst macht sie einen munteren Eindruck.

17. X. Es ist noch kaum eine Unsicherheit des Ganges zu bemerken; die Katze frisst gut.

18. X. Die Katze ist wieder ganz normal.

Am 20. X. um 4 h erhält sie 0,05 g des beim Kochen der wässerigen Condurangin-lösung ausgefallenen Antheiles. Bis 7 h Abends bietet die Katze keine besonderen Erscheinungen dar. Am 21. X. ist sie schwer krank; sie kann fast gar nicht gehen, fällt mit dem Hinterkörper fortwährend auf die Seite und bekommt dann und wann leichte clonische Krampfanfälle. Der Kopf wackelt stark. Fresslust vollständig aufgehoben. Sie liegt beständig auf der Seite und führt mit den Extremitäten verschiedene unwillkürliche, uncoordinirte Bewegungen aus.

22. X. Status idem. Krämpfe fehlen.

23. X. Status idem.

24. X. Die Katze kann wieder gehen, doch ist der Gang noch taumelnd. Sie frisst bereits etwas.

25. X. Die Katze ist wieder normal.

Versuch 61.

Derselben Katze wird am 26. X. um 11 h 30 m circa 0,5 g des mit Baryhydrat gekochten, später vom Baryt befreiten Harzglycosids per os beigebracht. Um 12 h bekommt sie die typischen Vergiftungserscheinungen des Condurangoglycosids. Es treten sehr häufige und heftige Krampfanfälle auf, denen die Katze um 3 h erliegt.

Die Section hat nichts Besonderes ergeben.

Versuch 62.

10 cc einer 2%igen Condurangin-lösung (0,2 g Condurangin) wurden mit 2 cc einer 4%igen Lösung von sehr wirksamem Pancreasauszug zusammengebracht, das Gemisch mit kohlensaurem Natron ganz schwach alkalisch gemacht und 12 Stunden bei einer Temperatur von 38° C. stehen gelassen. Darauf wird dieses Gemisch einer Katze von 1650 g um 10 h Morgens per os beigebracht. Um 10 h 45 m treten die typischen Vergiftungserscheinungen des Condurangins auf und am Nachmittag um 3 h tritt bei der Katze unter heftigen clonischen Krämpfen der Tod ein.

Versuch 63.

0,1 g Condurangin wird in 1%iger wässeriger Lösung in einen Dialysator gebracht, dieser in ein Gefäss mit 1 l destillirtem Wasser gesetzt und 48 Stunden darin stehen gelassen. Darauf wird der im Dialysator gebliebene Rest einer Katze von 2200 g per os beigebracht. Nach Verlauf von 2 Stunden tritt bei der Katze Erbrechen auf, und bald darauf entstehen alle die anderen Vergiftungserscheinungen des Condurangins, wie steifer, taumelnder Gang, Krämpfe etc.

II. Versuche an Fröschen.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich mit dem Condurangin an Fröschen (Temporarien) angestellt habe, will ich nur die folgenden hier anführen.

Versuch 64.

Ein grosser Frosch erhält am 24. VIII. 4 h Nachmittags 10 mg Condurangin subcutan. Bis 7 h Abends bleibt er normal.

Am 27. VIII. früh kriecht er auf dem Bauche umher. Die hinteren Extremitäten liegen schlaff, nach hinten gerichtet, in leichter Flexion; sie werden zwar bewegt, aber ungeschickt, so dass sie fortwährend seitwärts oder nach hinten ausgleiten. Bei Druck auf dieselben treten Streckkrämpfe auf, wobei die hinteren Extremitäten oft in Hyperextension und kreuzweise über einander gebracht werden. Den Kopf hält der Frosch bald nach vorn gebeugt, bald aufwärts. Der Herzschlag regelmässig, circa 20 in der Minute. Gegen Abend liegt der Frosch bewegungslos auf dem Bauche; bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben leichte Zuckungen auf. In der Nacht zum 26. VIII. erfolgt der Tod.

Section. Applicationsstelle unverändert. Herz in mässiger Diastole. Injection der Gefässe des Magendarmtractus.

Versuch 65.

Zwei mittelgrosse Frösche erhalten am 31. VIII. je 10 mg Condurangin subcutan. Den Tag über sind sie scheinbar normal, nur etwas träge.

Am 1. IX. früh liegt der eine Frosch reactionslos auf dem Bauche, die hinteren Extremitäten in leichter Flexion. Nach Entfernung des Sternums schlägt noch das Herz, aber langsam und unausgiebig. — Der zweite Frosch bewegt sich noch etwas, liegt platt auf dem Bauche mit nach hinten gerichteten, leicht flectirten hinteren Extremitäten. Bei Druck auf dieselben werden sie steif bewegt, und es treten in denselben zuweilen leichte Streckkrämpfe auf, welche mit einzelnen Zuckungen combinirt sind. Athembewegungen fehlen. Gegen Abend bewegt sich der Frosch gar nicht mehr, und in der Nacht zum 2. IX. erfolgt der Tod.

Sectionsbefund wie beim obigen Versuche.

Versuch 66.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 1. IX. 12 h 5 mg Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er scheinbar normal.

Am 2. IX. ist er sehr aufgeregt, wirft sich unter der Glasglocke fortwährend umher; es treten oft Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten auf. Der Frosch sperrt zuweilen das Maul auf, streckt die Zunge heraus und macht Würgbewegungen. Dieser Zustand hält den ganzen Tag über an.

Am 3. IX. hat die Unruhe etwas nachgelassen; es treten aber noch häufige Krampfanfälle in den hinteren Extremitäten auf, namentlich wenn man auf dieselben einen Druck ausübt. Legt man den Frosch auf den Rücken, so gelingt es ihm nur schwer, in die Bauchlage zurückzukommen. Respirationsbewegungen langsam. Herzschlag regelmässig.

4. IX. Der Frosch liegt wie gelähmt auf dem Bauche, bei Druck auf die schlaffen hinteren Extremitäten treten leichte Zuckungen in denselben ein. Respirationsbewegungen fehlen. Herzschlag langsam, aber regelmässig. Legt man den Frosch auf den Rücken, so bleibt er so liegen. In der Nacht auf den 5. IX. erfolgt der Tod. Die electrische Erregbarkeit der Extremitäten selbst bei Reizung von der Rückenhaut aus noch erhalten.

Section. Herz schlaff, die Vorhöfe stark mit Blut gefüllt. Die Darm- und Mesenterialgefässe injicirt. Die Musculatur der Oberschenkel von dunkler Farbe, blutreich.

Versuch 67.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 16. X. 5 mg des Harzglycosids in Lösung subcutan. Den Tag über bleibt er normal.

Am 17. X. bietet der Frosch dieselben Erscheinungen dar wie im vorigen Versuche, und am 20. X. tritt der Tod ein.

Der Sectionsbefund derselbe wie oben angegeben.

Versuch 68.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 4. IX. um 11 h 3 mg Condurangin subcutan. Den Tag über bleibt er normal.

Am 5. IX. ist ausser einer grösseren Unruhe und scheinbar gesteigerter Reflexerregbarkeit nichts Abnormes zu bemerken.

6. IX. Der Frosch ist sehr unruhig; die hinteren Extremitäten bewegt er steif und unbeholfen; wenn man ihn auf die Diele legt und zum Hüpfen veranlasst, so bleiben die hinteren Extremitäten bei jedem Sprunge einen Augenblick steif nach hinten zurück, so dass das Thier direct mit dem Bauche auf die Diele auffällt; gleich darauf werden aber die Hinterbeine angezogen und in normale Haltung gebracht. Im Verlaufe des Tages treten in den hinteren Extremitäten, namentlich bei Druck auf dieselben, Streckkrämpfe auf. Die Reflexerregbarkeit erhöht. Respiration normal.

7. IX. Der Frosch liegt auf dem Bauche, macht wenig Bewegungen. In den schlaffen, breit aus einander gehalten daliegenden

hinteren Extremitäten treten bei Berührung Krämpfe auf. Respirationsbewegungen nicht sichtbar. Herzschlag regelmässig.

8. IX. Status idem.

9. IX. Der Frosch liegt bewegungslos auf dem Bauche; bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben leichte Zuckungen auf.

10. IX. Der Frosch reagirt nicht mehr auf mechanische Reize. Nach Entfernung des Sternums schlägt noch das Herz, aber langsam und unausgiebig; es besteht wellenförmige Peristaltik. Sonst ist der Sectionsbefund derselbe wie oben angegeben. Bei Reizung der Extremitäten und der Rückenhaut mit dem faradischen Strome treten starke Reflexbewegungen auf.

Versuch 69.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 20. X. um 12 h 3 mg des Harzglycosids subcutan. Den Nachmittag, sowie den folgenden Tag bleibt er normal.

Am 22. X. ist der Frosch unruhig, hüpft und klettert fortwährend unter der Glasglocke umher. Die Reflexerregbarkeit scheint erhöht zu sein.

Am 23. X. bekommt er häufige Zuckungen und Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten.

24. X. Status idem. Der Frosch macht oft Brechbewegungen.

25. X. Er liegt ausgestreckt auf dem Bauche, bei Druck auf die hinteren Extremitäten treten in denselben Zuckungen auf.

26. X. Status idem.

27. X. Tod.

Section. Das Herz steht in mässiger Diastole. Die Gefässe des Magendarmtractus stark injicirt.

Versuch 70.

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 7. IX. 1 mg Condurangin subcutan. Am 8., 9. und 10. IX. bietet er keine krankhaften Erscheinungen dar.

Am 11. IX. erhält er 1 mg des Harzglycosids subcutan.

Am 14. IX. ist an dem Frosche eine grössere Unruhe und eine gewisse Steifigkeit der hinteren Extremitäten zu bemerken; wie es scheint, ist auch die Reflexerregbarkeit etwas erhöht.

Am 15. IX. scheint der Frosch wieder normal zu sein; er erhält daher 2 mg Condurangin subcutan.

Am 16. und 17. IX. ist er noch normal, nur ist er etwas unruhig.

Am 18. IX. sind die hinteren Extremitäten steif und beim Hüpfen unbeholfen, es treten in denselben auch Zuckungen und Krämpfe auf, namentlich bei Berührung. Der Frosch macht Brechbewegungen.

19. IX. Status idem.

20. IX. Der Frosch wälzt sich auf dem Bauche umher, die hinteren Extremitäten schlaff nach hinten haltend. Bei Druck auf dieselben treten Zuckungen auf. — 21. IX. Status idem.

22. IX. Der Frosch sitzt bereits; die Hinterbeine in normaler Haltung. Er ist aber noch träge.

Am 23. IX. ist der Frosch wieder normal und bleibt so.

E. Therapeutische Schlussbetrachtungen.

So unvollkommen vorstehende Arbeit auch sein mag, so hat sie doch mit Sicherheit ergeben, dass die Wirkungen der verschiedenen echten Glycoside und des Harzglycosids, welche man in der Condurangorinde als die Träger der Giftwirkung betrachten muss, der Art nach durchaus gleichmässig wirken, so dass sie bei etwaigen Versuchen am Menschen nicht von einander getrennt zu werden brauchen. Es hat sich weiter gezeigt, dass die Hauptwirkung dieser Stoffe sich aufs Centralnervensystem erstreckt. Dieselbe irgend wie zur Erklärung der wirklichen oder scheinbaren Besserung des Befindens von mit Condurangopräparaten behandelten Carcinomkranken verwerthen zu wollen, erscheint verfrüht. Es genüge darauf hinzuweisen, dass Prof. Kobert an einigen Patienten mit Magenkrebs Versuche hat machen lassen, welche beweisen, dass die Darreichung der activen Substanzen in alkoholischer Lösung in Dosen von 4 Mal täglich 0,01—0,10 g keinerlei üble Wirkung hervorrief; wie weit ihnen eine nützliche Wirkung zukommt, kann nur hundertfältige sorgsame Beobachtung durch kritische Aerzte entscheiden. Es wurde weiter festgestellt, dass man sterilisirte Lösungen des Harzglycosids auch in zugängige grosse Tumoren (Carcinome) der verschiedensten Organe in milli- ja centigrammatischen Dosen einspritzen kann, ohne den Patienten dadurch zu schaden. Es wird Sache der Chirurgen und Gynäkologen sein, diese interessanten Versuche weiter fortzusetzen.

Das Condurangin ist auf Veranlassung Prof. Kobert's bereits von E. Merck in den Handel gebracht. Auch das Harzglycosid wird den Aerzten zugängig gemacht werden. Wer diese Substanzen nicht rein haben will, der kann sich mit der alkoholischen Tinctur oder einem weinigen Auszuge der Rinde[1]) begnügen. Das Decoct dagegen enthält, wenn es heiss filtrirt wird, wie es doch der Apotheker darstellen soll, von den genannten activen Substanzen nichts. Sollte es trotzdem noch therapeutisch wirksam sich erweisen, so wäre dies ein Beweis, dass die anticarcinomatöse Wirkung auf einer uns noch unbekannten Substanz beruht. Viel Wahrscheinlichkeit für diese Wirksamkeit ist aber nicht vorhanden, denn auf Thiere wirkt das Decoct gar nicht.

[1]) Eins der Glycoside fluorescirt deutlich. Man wundere sich daher nicht, wenn die Präparate unter Umständen diese Eigenschaft auch besitzen.

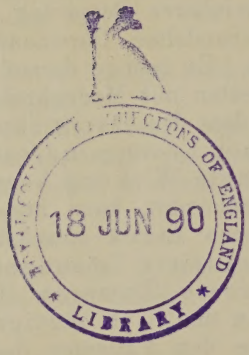

SOLICITORS OF ENGLAND
18 JUN 90
LIBRARY

Fig. 1.

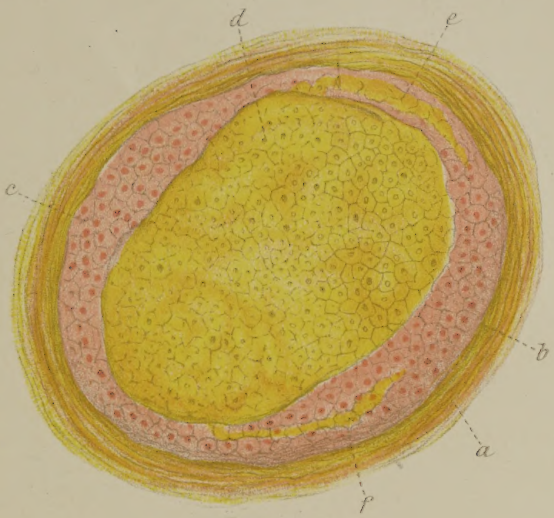


Fig. 2.

Grünfeld, Mutterkorn.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
18 JUN 90
LIBRARY